615.1
Ind
F



SUPLEMEN IV FARMAKOPE INDONESIA

EDISI VI

2026

KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA

Katalog Dalam Terbitan. Kementerian Kesehatan RI

615.1 Ind F

Indonesia. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
Farmakope Indonesia: Suplemen IV Edisi VI — Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2026.

305 hlm.; ilus.
ISBN : 978-623-301-490-8 (PDF)

1. Judul I. PHARMACOPOEIASE

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kami panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas berkah, rahmat dan karunia-Nya, Suplemen IV Farmakope Indonesia Edisi VI ini dapat diselesaikan dan diterbitkan.

Suplemen IV Farmakope Indonesia Edisi VI merupakan pelengkap dari Farmakope Indonesia Edisi VI yang diterbitkan sebagai upaya berkelanjutan untuk memutakhirkan standar mutu pembuatan, pengujian, serta penyediaan bahan obat dan obat yang aman, efektif dan berkualitas di Indonesia agar tetap sejalan dengan perkembangan ilmu pengetahuan, teknologi farmasi, dan standar internasional.

Suplemen IV Farmakope Indonesia Edisi VI memuat pembaruan yang mencakup penyesuaian monografi dengan kompendial rujukan terkini, penambahan monografi baru, serta metode analisis dan penyempurnaan beberapa ketentuan teknis pengujian. Selain itu, dilakukan penyesuaian pada ketentuan umum terkait metode dan prosedur alternatif untuk mendukung penerapan standar mutu yang efektif dengan tetap menjamin keamanan, mutu, dan khasiat obat.

Penyusunan Suplemen IV Farmakope Indonesia Edisi VI dilaksanakan oleh Tim Penyusun Suplemen IV Farmakope Indonesia Edisi VI yang dibentuk oleh Menteri Kesehatan yang terdiri atas perwakilan dari Kementerian Kesehatan, Badan Pengawas Obat dan Makanan, serta pakar dari perguruan tinggi farmasi.

Kami ucapkan terima kasih serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada seluruh pihak yang telah berkontribusi dalam penyusunan dan penerbitan Suplemen IV Farmakope Indonesia Edisi VI ini. Semoga Tuhan Yang Maha Esa meridhoi upaya kita semua dalam memberikan perlindungan kepada masyarakat dalam mendapatkan obat yang memenuhi persyaratan.

Jakarta, 26 Maret 2026
Direktur Jenderal Farmasi dan Alat Kesehatan,

ttd.

L. Rizka Andalusia

DAFTAR ISI

Halaman

Kata Pengantar iii

Daftar Isi iv

Surat Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/1193/2025 tentang Panitia Penyusun Suplemen IV Farmakope Indonesia Edisi VI..... v

Surat Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/313/2026 tentang Suplemen IV Farmakope Indonesia Edisi VI 1

"Shading" yang Menunjukkan Perubahan pada Farmakope 4

Daftar Ketentuan Umum 5

Daftar Monografi 5

Daftar Lampiran 6

Daftar Pereaksi dan Larutan Pereaksi..... 6

Daftar Perubahan 7

Ketentuan dan Persyaratan Umum..... 16

Monografi..... 44

Lampiran Uji Batas 4-Aminofenol dalam Sediaan Mengandung Parasetamol 285

Lampiran Spektrokimia Plasma 288

Pereaksi, Indikator dan Larutan 296

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA

KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA

NOMOR HK.01.07/MENKES/1193/2025

TENTANG

TIM PENYUSUN SUPLEMEN IV FARMAKOPE INDONESIA EDISI VI

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA,

Menimbang : a. bahwa dalam rangka penyesuaian dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang kefarmasian serta untuk menjamin keamanan, khasiat/kemanfaatan, dan mutu, perlu dilakukan penyesuaian terhadap Farmakope Indonesia Edisi VI yang telah dilakukan beberapa kali penyesuaian terakhir melalui Suplemen III Farmakope Indonesia Edisi VI sebagai standar dan/atau persyaratan sediaan farmasi untuk obat dan bahan obat;

b. bahwa dalam rangka penyusunan Suplemen IV Farmakope Indonesia Edisi VI, perlu dibentuk tim penyusun yang terdiri atas unsur ahli dan lintas sektor;

c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Keputusan Menteri Kesehatan tentang Tim Penyusun Suplemen IV 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 6887);

2. Peraturan Pemerintah Nomor 28 Tahun 2024 tentang Peraturan Pelaksanaan Undang-Undang Nomor 17 Tahun 2023 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik

KEMENTERIAN KESEHATAN

Indonesia Tahun 2024 Nomor 135, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 6952);

3. Peraturan Presiden Nomor 161 Tahun 2024 tentang Kementerian Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2024 Nomor 357);
4. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 21 Tahun 2024 tentang Organisasi dan Tata Kerja Kementerian Kesehatan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2024 Nomor 1048);

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN TENTANG TIM PENYUSUN SUPLEMEN IV FARMAKOPE INDONESIA EDISI VI.

KESATU : Membentuk Tim Penyusun Suplemen IV Farmakope Indonesia Edisi VI yang selanjutnya disebut Tim Penyusun, dengan susunan keanggotaan sebagaimana tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Keputusan Menteri ini.

KEDUA : Tim Penyusun sebagaimana dimaksud dalam Diktum KESATU bertugas:

a. memberikan masukan teknis/ilmiah/metodologi dalam penyusunan Suplemen IV Farmakope Indonesia Edisi VI;
b. memberikan arahan penyusunan Suplemen IV Farmakope Indonesia Edisi VI;
c. membahas dan menetapkan seluruh naskah yang akan dimuat dalam Suplemen IV Farmakope Indonesia Edisi VI; dan
d. mendokumentasikan dan melakukan finalisasi penyusunan Suplemen IV Farmakope Indonesia Edisi VI.

KETIGA : Dalam melaksanakan tugasnya, Tim Penyusun sebagaimana dimaksud dalam Diktum KESATU bertanggung jawab dan menyampaikan laporan kepada Menteri Kesehatan melalui Direktur Jenderal yang mempunyai tugas menyelenggarakan perumusan dan pelaksanaan kebijakan di bidang pengelolaan farmasi dan alat kesehatan.

KEMENTERIAN KESEHATAN

KEEMPAT : Pembiayaan yang timbul dalam pelaksanaan tugas Tim Penyusun dibebankan pada Daftar Isian Pelaksanaan Anggaran (DIPA) Direktorat Jenderal yang mempunyai tugas menyelenggarakan perumusan dan pelaksanaan kebijakan di bidang pengelolaan farmasi dan alat kesehatan.

KELIMA : Keputusan Menteri ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 31 Desember 2025

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

BUDI G. SADIKIN

Salinan sesuai dengan aslinya
Plt. 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/1193/2025
TENTANG
TIM PENYUSUN SUPLEMEN IV FARMAKOPE INDONESIA EDISI VI

SUSUNAN KEANGGOTAAN
TIM PENYUSUN SUPLEMEN IV FARMAKOPE INDONESIA EDISI VI

A. Penasihat : Menteri Kesehatan
B. Pengarah : 1. Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan
2. Wakil Menteri Kesehatan
C. Ketua
Ketua I : Direktur Jenderal Farmasi dan Alat Kesehatan
Ketua II : Deputi Bidang Pengawasan Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor, dan Zat Adiktif, Badan Pengawas Obat dan Makanan
D. Sekretaris
Sekretaris I : Direktur Produksi dan Distribusi Farmasi
Sekretaris II : Direktur Standardisasi Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor, dan Zat Adiktif, Badan Pengawas Obat dan Makanan
E. Seksi
1. Tata Nama, Farmasi Umum dan Perundang-undangan
Ketua : Dra. Tri Asti Isnariani, Apt., M.Pharm.
Anggota : a. Indah Febrianti, S.H., M.H.
b. Yudy Yudistira Adhimulya, S.H., M.Hum.
c. Andriana Krisnawati, S.H., M.H.
d. Henny Mildawaty, S.H.
e. Anggrida Saragih, S.Si., Apt.
2. Biologi/Mikrobiologi
Ketua : Prof. Marlia Singgih Wibowo, Apt., Ph.D.
Anggota : a. Nur Aini, S.Si., M.Sc.
b. Sofiana Sari, S.Farm., Apt.
c. Liska Ramdanawati, M.Si.

KEMENTERIAN KESEHATAN

d. Tita Mintarsih, S.Farm., Apt., MKM

3. Farmasetika/Teknologi Farmasi

Ketua : Dra. Togi Junice Hutadjulu, Apt., MHA.

Anggota : a. Dra. Muhti Okayani, Apt., M.Epid
b. Elza Gustanti, S.H, S.Si., Apt., MH
c. El Iqbal, S.Si., Apt.
d. Hetty Rieskaliana, S.Si., Apt.
e. Annisa Kamil, S.Farm., Apt., M.Si.

4. Farmakokinetik/Biofarmasi

Ketua : Nova Emelda, S.Si, MS, Apt.

Anggota : a. Dr. Ria Christine Siagian, S.Si, Apt, M.Sc.
b. Rusri Diyana, S.Si., Apt., M.Si.
c. Dra. Hariati Wiratningrum, Apt., M.Si
d. Erie Gusnellyanti, S.Si, Apt., MKM.

5. Kimia Analisis/Kimia Farmasi/Baku Pembanding

Ketua : Mimin Jiwo Winanti, S.Si., Apt.

Anggota : a. Dr. Apt. Baitha Palanggatan Manggadani, M.Farm.
b. Dr. Apt. Benny Permana, S.Si., M.Si
c. Dra. Sutanti Siti Namtini, Apt., Ph.D.
d. Dr. Suyanto, S.P., M.Si.
e. Sandy Wifaqah, S.Farm., Apt., MH

F. Dewan Redaksi

Ketua : Dita Novianti S.A, S.Si., Apt., M.M.

Wakil Ketua : Heri Radison, SKM., MKM., QGIA.

Sekretaris : Elza Gustanti, S.H, S.Si., Apt., M.H.

Anggota : a. Dra. Augustine Zaini, Apt., M.Si.
b. Drs. Wusmin Tambunan, Apt., M.Si.
c. Drs. Irmanto Z Ganin, Apt., M.Si.
d. Dra. Mirawati Siregar, Apt., M.Si.
e. Dra. Hermini Tetrasari, Apt., M.Si.
f. Dra. Elizabeth Ika Prawahju Arisetianingsih, M.Biomed.

G. Sekretariat

Ketua : Elza Gustanti, S.H., S.Si., Apt., M.H.

Wakil Ketua : Fitra Budi Astuti, S.Si., Apt.

Anggota : a. Ike Susanty, S.Farm., Apt.
b. Dewi Eka Safitri, S.Farm., Apt.

KEMENTERIAN KESEHATAN

c. Kirana Eka Yudita, S.Farm., Apt.

d. Apt. Okti Alifiana, S.Farm.

e. Rr. Alvira Widjaya, S.Far., Apt.

f. Riyadi Suryawan

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

BUDI G. SADIKIN

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

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

KEMENTERIAN KESEHATAN



KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/313/2026
TENTANG
SUPLEMEN IV 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/626/2020 tentang Farmakope Indonesia Edisi VI dan suplemennya, perlu disesuaikan dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang kefarmasian serta kebutuhan hukum;
c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Keputusan Menteri Kesehatan tentang Suplemen IV 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 6887);
2. 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);

KEMENTERIAN KESEHATAN

3. Peraturan Pemerintah Nomor 28 Tahun 2025 tentang Penyelenggaraan Perizinan Berusaha Berbasis Risiko (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2025 Nomor 98, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 7115);
4. Peraturan Presiden Nomor 161 Tahun 2024 tentang Kementerian Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2024 Nomor 357);
5. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 21 Tahun 2024 tentang Organisasi dan Tata Kerja Kementerian Kesehatan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2024 Nomor 1048) sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 17 Tahun 2025 tentang Perubahan atas Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 21 Tahun 2024 tentang Organisasi dan Tata Kerja Kementerian Kesehatan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2025 Nomor 1128);
6. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 11 Tahun 2025 tentang Standar Kegiatan Usaha dan Standar Produk/Jasa pada Penyelenggaraan Perizinan Berusaha Berbasis Risiko Subsektor Kesehatan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2025 Nomor 749);
7. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.01.07/Menkes/626/2020 tentang Farmakope Indonesia Edisi VI;
8. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.01.07/Menkes/1111/2022 tentang Suplemen I Farmakope Indonesia Edisi VI;
9. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.01.07/Menkes/1904/2023 tentang Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi VI;
10. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.01.07/Menkes/1347/2024 tentang Suplemen III Farmakope Indonesia Edisi VI;

KEMENTERIAN KESEHATAN

MEMUTUSKAN:

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

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

KEDUA : Suplemen IV 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.

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 standar mutu sebagaimana dimaksud dalam Diktum KEDUA dilaksanakan paling lambat 12 (dua belas) bulan sejak Keputusan Menteri ini mulai berlaku.

KELIMA : Keputusan Menteri ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 17 April 2026

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

BUDI G. SADIKIN

Salinan sesuai dengan aslinya
Plt. 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/313/2026
TENTANG
SUPLEMEN IV 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

Baku pembanding *Dekualinium Klorida BPFI* Simpan dalam wadah aslinya, pada suhu antara 2° dan 8°, terlindung dari cahaya*; Dekualinium Klorida untuk Kesesuaian Sistem BPFI,* simpan pada suhu antara 2° dan 8°.

Hilangkan persyaratan

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 7,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105º pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg selama 3 jam, menggunakan 1 g zat.

Tambahkan persyaratan

Air <1031> *Metode Ia* Tidak lebih dari 10,0%; lakukan penetapan menggunakan 0,08 g zat, dengan campuran larutan *metanol P-formamida P* (1:1) sebagai pengganti pelarut metanol.

KEMENTERIAN KESEHATAN

KETENTUAN UMUM

DAFTAR MONOGRAFI

1. Tablet Alumina dan Magnesia
2. Ampisilin
3. Astaksantin Ester
4. Kapsul Azitromisin
5. Tablet Bisoprolol Fumarat
6. Bromheksin Hidroklorida
7. Butil Hidroksianisol
8. Butil Hidroksitoluen
9. Dekualinium Klorida
10. Tablet Lepas Tunda Diklofenak Natrium
11. Diltiazem Hidroklorida
12. Suspensi Oral Domperidon
13. Tablet Domperidon
14. Tablet Enalapril Maleat
15. Kapsul Fenofibrat
16. Injeksi Fentanil Sitrat
17. Kapsul Gabapentin
18. Tablet Kaptopril
19. Krim Ketokonazol
20. Laktosa Monohidrat
21. Lansoprazol
22. Manitol
23. Metamizol Natrium
24. Metformin Hidroklorida
25. Tablet Metformin Hidroklorida
26. Metilergometrin Maleat
27. Tablet Metilergometrin Maleat
28. Larutan Oral Metoklopramida Hidroklorida
29. Tablet Metotreksat
30. Minyak Permen
31. Mometason Furoat
32. Natrium Metabisulfit
33. Tablet Lepas Lambat Nifedipin
34. Tablet Noretisteron

KEMENTERIAN KESEHATAN

35. Injeksi Parasetamol
36. Pirantel Pamoat
37. Pirasetam
38. Injeksi Ranitidin
39. Riboflavin 5'-Natrium Fosfat
40. Risedronat Natrium
41. Risperidon
42. Kapsul Sefaklor
43. Sefepim Hidroklorida
44. Kapsul Sefiksim
45. Sefotaksim Natrium
46. Tablet Siprofloksasin
47. Tablet Siproheptadin Hidroklorida
48. Streptomisin Sulfat
49. Streptomisin untuk Injeksi
50. Kapsul Tiamfenikol
51. Triamsinolon Asetonida

DAFTAR LAMPIRAN

<310> Uji Batas 4-Aminofenol dalam Sediaan Mengandung Parasetamol

<1192> Spektrokimia Plasma

DAFTAR PEREAKSI DAN LARUTAN PEREAKSI

N-Metilpirolidin P

Tersier Butil Metil Eter P

KEMENTERIAN KESEHATAN

DAFTAR PERUBAHAN

KETENTUAN UMUM DENGAN PERUBAHAN

MONOGRAFI BARU

1. Astaksantin

MONOGRAFI DENGAN PERUBAHAN

1. Tablet Alumina dan Magnesia
   Penandaan
2. Ampisilin
   Struktur kimia
   Definisi
   Baku pembanding
   Identifikasi
   Dimetilanilin (Hilangkan persyaratan)
   Cemaran Organik (Tambahkan persyaratan)
   Penetapan kadar
3. Kapsul Azitromisin
   Baku pembanding
   Disolusi
   Penetapan kadar
4. Tablet Bisoprolol Fumarat
   Baku pembanding
   Identifikasi
   Disolusi
   Penetapan kadar
   Penandaan
5. Bromheksin Hidroklorida
   Nama kimia
   Definisi
   Kelarutan
   Baku pembanding
   Identifikasi
   Susut pengeringan
   Cemaran organik
   Penetapan kadar

KEMENTERIAN KESEHATAN

6. Butil Hidroksianisol

Nama kimia

Rumus molekul

Bobot molekul

Definisi

Identifikasi

Arsen (Hilangkan persyaratan)

Logam berat (Hilangkan persyaratan)

Cemaran senyawa organik mudah menguap (Hilangkan persyaratan)

Penetapan kadar

7. Butil Hidroksitoluen

Definisi

Baku pembanding (Tambahkan persyaratan)

Identifikasi

Suhu beku (Hilangkan persyaratan)

Arsen (Hilangkan persyaratan)

Logam berat (Hilangkan persyaratan)

Cemaran organik (Tambahkan persyaratan)

Penetapan kadar (Tambahkan persyaratan)

8. Dekualinium Klorida

Definisi

Kelarutan

Baku pembanding

Identifikasi

Kejernihan larutan

Warna dan akromisitas

Keasaman-kebasaan

Cemaran organik

Susut pengeringan (Hilangkan persyaratan)

Air (Tambahkan persyaratan)

9. Tablet Lepas Tunda Diklofenak Natrium

Identifikasi

Disolusi

Cemaran organik

Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan

KEMENTERIAN KESEHATAN

10. Diltiazem Hidroklorida
    Nama kimia
    Identifikasi
    Rotasi optik
    Logam berat (Hilangkan persyaratan)
    Cemaran organik
    Penetapan kadar
11. Suspensi Oral Domperidon
    Definisi
    Baku pembanding
    Penetapan kadar
12. Tablet Domperidon
    Baku pembanding
    Cemaran organik
    Penetapan kadar
    Penandaan (Tambahkan persyaratan)
13. Tablet Enalapril Maleat
    Disolusi
    Keseragaman sediaan
    Cemaran organik
    Penetapan kadar
14. Kapsul Fenofibrat
    Identifikasi
    Disolusi
    Cemaran organik
    Penetapan kadar
15. Injeksi Fentanil Sitrat
    Penetapan kadar
16. Kapsul Gabapentin
    Disolusi
    Cemaran organik
    Wadah dan penyimpanan
17. Tablet Kaptopril
    Identifikasi
    Disolusi
    Kaptopril disulfida
    Penetapan kadar

KEMENTERIAN KESEHATAN

Wadah dan penyimpanan

18. Krim Ketokonazol

Cemaran organik

Penetapan kadar

19. Laktosa Monohidrat

Definisi

Identifikasi

Uji penghitungan mikroba dan uji mikroba spesifik

Sisa pemijaran

Logam berat (Hilangkan persyaratan)

Protein dan cemaran yang menyerap cahaya

20. Lansoprazol

Kelarutan

Baku pembanding

Cemaran organik

21. Manitol

Kejernihan larutan

Gula mereduksi

Nikel

22. Metamizol Natrium

Definisi

Baku pembanding

Identifikasi

Kejernihan larutan

Warna dan akromisitas

Keasaman-kebasaan

Logam berat (Hilangkan persyaratan)

Cemaran organik

Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan

23. Metformin Hidroklorida

Nama kimia

Bobot molekul

Definisi

Baku pembanding

Identifikasi

Logam berat (Hilangkan persyaratan)

KEMENTERIAN KESEHATAN

Cemaran organik

Penetapan kadar

24. Tablet Metformin Hidroklorida

Identifikasi

Disolusi

Cemaran organik

Penetapan kadar

25. Metilergometrin Maleat

pH

Alkaloid sejenis

Penetapan kadar

26. Tablet Metilergometrin Maleat

Identifikasi

Penetapan kadar

27. Larutan Oral Metoklopramida

Identifikasi

Cemaran organik (Tambahkan persyaratan)

Penetapan kadar

28. Tablet Metotreksat

Penetapan kadar

29. Minyak Permen

Rotasi optik

Logam berat (Hilangkan persyaratan)

Penetapan kadar ester total

Penetapan kadar mentol total

30. Mometason Furoat

Suhu lebur (Hilangkan persyaratan)

Logam berat (Hilangkan persyaratan)

Cemaran organik

Penetapan kadar

31. Natrium Metabisulfit

Bobot molekul

Identifikasi

Klorida

Tiosulfat

Arsen (Hilangkan persyaratan)

Besi

KEMENTERIAN KESEHATAN

Logam berat (Hilangkan persyaratan)

Penetapan kadar

32. Tablet Lepas Lambat Nifedipin

Baku pembanding

Identifikasi

Disolusi

Cemaran organik

Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan

33. Tablet Noretisteron

Disolusi

34. Injeksi Parasetamol

Pirogen (Hilangkan persyaratan)

Serapan cahaya tampak

Cemaran organik

35. Pirantel Pamoat

Identifikasi

Logam berat (Hilangkan persyaratan)

Asam pamoat

Cemaran organik

Penetapan kadar

36. Pirasetam

Baku pembanding

Kejernihan larutan

Warna dan akromisitas (Tambahkan persyaratan)

Susut pengeringan

Sisa pemijaran

Logam berat (Hilangkan persyaratan)

Cemaran organik

Penetapan kadar

37. Injeksi Ranitidin

Cemaran organik

Penetapan kadar

Penandaan (Tambahkan persyaratan)

38. Riboflavin 5'-Natrium Fosfat

Struktur kimia

Rotasi optik

KEMENTERIAN KESEHATAN

39. Risedronat Natrium

Nama kimia

Identifikasi

Air

Logam berat (Hilangkan persyaratan)

Cemaran organik

Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan

40. Risperidon

Baku pembanding

Logam berat (Hilangkan persyaratan)

Cemaran organik

Penetapan kadar

41. Kapsul Sefaklor

Identifikasi

Disolusi

Air (Hilangkan persyaratan)

Cemaran organik

Penetapan kadar

42. Sefepim Hidroklorida

Struktur kimia

Rumus kimia

Bobot molekul

Definisi

Baku pembanding

Identifikasi

Sterilitas (Tambahkan persyaratan)

Logam berat (Hilangkan persyaratan)

N-metilpirolidin

Cemaran organik

Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan

Penandaan (Tambahkan persyaratan)

43. Kapsul Sefiksim

Identifikasi

Disolusi

Cemaran organik

KEMENTERIAN KESEHATAN

Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan

44. Sefotaksim Natrium

Rumus kimia

Kelarutan

Cemaran organik

Penetapan kadar

45. Tablet Siprofloksasin

Identifikasi

Cemaran organik (Tambahkan persyaratan)

Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan

46. Tablet Siproheptadin Hidroklorida

Keseragaman sediaan (Tambahkan persyaratan)

Penetapan kadar

Wadah dan penyimpanan (Tambahkan persyaratan)

47. Streptomisin Sulfat

Struktur kimia

Nama kimia

Bobot molekul

Identifikasi

Penetapan kadar

48. Streptomisin Sulfat untuk Injeksi

Rumus molekul (Hilangkan persyaratan)

Bobot molekul (Hilangkan persyaratan)

Larutan terkonstitusi

Identifikasi

Syarat lain

Penetapan kadar

49. Kapsul Tiamfenikol

Identifikasi

Disolusi

Cemaran organik

Penetapan kadar

50. Triamsinolon Asetonida

Bobot molekul

Logam berat (Hilangkan persyaratan)

KEMENTERIAN KESEHATAN

Cemaran organik

LAMPIRAN DENGAN PERUBAHAN

<310> Uji Batas 4-Aminofenol dalam Sediaan Mengandung Parasetamol

LAMPIRAN BARU

<1192> Spektrokimia Plasma

PEREAKSI BARU

N-Metilpirolidin P

Tersier Butil Metil Eter P

KEMENTERIAN KESEHATAN

Perubahan

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 Penggunaan 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 nonsteril 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

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

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.

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*.

KEMENTERIAN KESEHATAN

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.

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,

KEMENTERIAN KESEHATAN

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.

6.3 Metode dan prosedur alternatif Metode atau prosedur alternatif adalah metode atau prosedur selain yang tercantum pada Farmakope Indonesia. Metode atau prosedur alternatif yang berasal dari kompendial terkini dari negara yang menjadi referensi utama dalam penyusunan Farmakope Indonesia harus

KEMENTERIAN KESEHATAN

diverifikasi sesuai *Verifikasi Prosedur dalam Farmakope* <1382>. Metode atau prosedur alternatif yang berasal dari kompendial lain harus memberikan hasil pengujian yang setara dan/atau alat yang minimal setara atau lebih baik terhadap metode atau prosedur Farmakope Indonesia dan diverifikasi sesuai *Verifikasi Prosedur dalam Farmakope* <1382>. 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. 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* <1121> 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,

KEMENTERIAN KESEHATAN

perubahan kadar analit dalam pembuatan larutan, harus dalam kisaran sepuluh persen (10%) dari nilai yang ditentukan. Dalam hal prosedur disesuaikan dengan rentang kerja instrumen, 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 instrumen 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

KEMENTERIAN KESEHATAN

digunakan harus mempunyai mutu yang sesuai untuk tujuan pengujian. Bahan-bahan yang ada dalam *Pereaksi, Indikator dan Larutan*, termasuk indikator dan larutan pereaksi, tidak boleh digunakan untuk tujuan terapi, sehingga dalam etiketnya harus tercantum istilah "pereaksi" atau "kelas pereaksi".

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.

KEMENTERIAN KESEHATAN

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

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

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 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% 97,92% 97,95%	98,0% 97,9% 98,0%	Ya Tidak Ya
Batas penetapan kadar ≤ 101,5%	101,55% 101,46% 101,45%	101,6% 101,5% 101,5%	Tidak Ya Ya
Uji batas ≤ 0,02%	0,025% 0,015% 0,027%	0,03% 0,02% 0,03%	Tidak Ya Tidak
Uji batas ≤ 3 bpj	3,5 bpj 3,4 bpj 2,5 bpj	4 bpj 3 bpj 3 bpj	Tidak Ya Ya

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

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>.

KEMENTERIAN KESEHATAN

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.

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.

KEMENTERIAN KESEHATAN

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°.

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

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	
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		

KEMENTERIAN KESEHATAN

Unit	Simbol	Keterangan
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	
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

KEMENTERIAN KESEHATAN

Simbol dan faktor yang digunakan sebagai berikut:

Nama	Simbol	Faktor
giga	G	10^{9}
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.

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.

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.

KEMENTERIAN KESEHATAN

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.

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°.

KEMENTERIAN KESEHATAN

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 2º dan 8º. Berdasarkan pengalaman dapat menyimpang antara 2º dan 15º selama penyimpanan, pengangkutan dan distribusi tetapi tidak lebih dari 24 jam hingga rata-rata suhu kinetik tidak lebih dari 8º dan tidak ada lonjakan suhu dibawah 2º atau diatas 15º. Waktu, suhu dan rata-rata suhu kinetik harus didokumentasikan. Lama produk pada suhu antara 2º dan 15º harus didukung data stabilitas atau produsen menyarankan demikian.

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

9.3.6 Suhu Ruang Terkendali Adalah suhu yang dipertahankan secara termostatik antara 15º dan 30º, dengan toleransi penyimpangan antara 30º dan 40º hingga rata-rata suhu kinetik tidak lebih dari 30º. Jika suhu kinetik rata-rata tetap pada rentang yang diperbolehkan, lonjakan suhu hingga 40º 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 30º”.

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

9.3.8 Panas Berlebih Adalah kondisi suhu di atas 40°.

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

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 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*).

KEMENTERIAN KESEHATAN

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.

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”).

KEMENTERIAN KESEHATAN

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.

Untuk sediaan padat dan cair nonsteril 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

KEMENTERIAN KESEHATAN

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 nonsteril yang dikemas pada wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan disimpan pada suhu ruang terkendali.

KEMENTERIAN KESEHATAN

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 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.

Penetapan kadar aluminium hidroksida

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

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 sampai 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 *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 $Al(OH)_3$

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.

KEMENTERIAN KESEHATAN

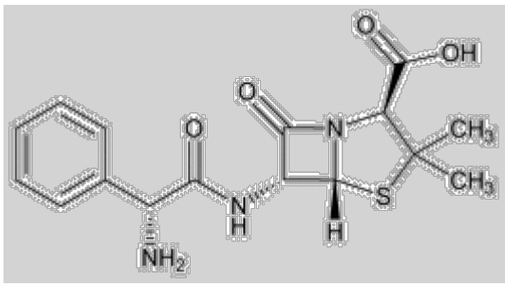
Perubahan

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 $Al(OH)_3$. Apabila tablet dimaksudkan untuk dikunyah, pada etiket dicantumkan sebagai tablet kunyah.

KEMENTERIAN KESEHATAN

AMPISILIN

Ampicillin



Asam(2S,5R,6R)-6-[(R)-2-Amino-2-fenilasetamido]-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilat [69-53-4]

$C_{16}H_{19}N_3O_4S$ (anhidrat) BM 349,41

Trihidrat [7177-48-2] BM 403,46

Ampisilin berbentuk anhidrat atau trihidrat. Mengandung tidak kurang dari 900 µg dan tidak lebih dari 1050 µg per mg, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, 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 *Ampisilin BPFI*; merupakan bentuk anhidrat dari ampisilin, lakukan pengeringan dalam hampa udara diatas *fosfor pentoksida P* pada suhu ruang hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin. *Ampisilin Trihidrat BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan kelembaban, dalam lemari pendingin. *Campuran Kesesuaian Sistem Ampisilin BPFI;* campuran mengandung ampisilin, pivaloil fenilglisin ($C_{13}H_{17}NO_3$; 235,28), difenildiketopiperazin ($C_{16}H_{14}N_2O_2$; 266,29) dan senyawa sejenis lain. *Amoksisilin BPFI. Senyawa Sejenis A Amoksisilin BPFI*; $C_8H_{12}N_2O_3S$; 216,26. *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.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Perubahan

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ampisillin BPFI*. Jika zat merupakan trihidrat, maka baik zat maupun *Ampisillin trihidrat BPFI,* tidak dikeringkan.

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

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

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 3,5 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per mL.

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

Hilangkan persyaratan

Dimetilanilin <362> Memenuhi syarat.

Tambahkan persyaratan

Cemaran organik

Prosedur 1 [Catatan Prosedur 1 Cemaran organik, direkomendasikan jika profil cemaran termasuk ampisilin tiazepin]

Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari yang tertera pada *Tabel 1*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, Larutan B, Larutan C, Fase gerak, Larutan D, Larutan kesesuaian sistem dan *Larutan uji,* lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Larutan D* lebih kurang 5% dari volume akhir dan encerkan dengan air hingga volume akhir. Larutan mengandung ampisilin lebih kurang 0,005 mg per mL dalam campuran *Larutan D*-air (1:19). Gunakan larutan segera setelah dibuat.

Larutan sensitivitas Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Larutan D* lebih kurang 5% dari volume akhir dan encerkan dengan air hingga volume akhir. Larutan mengandung ampisilin lebih kurang 0,5 µg per mL dalam campuran *Larutan D*-air (1:19). Gunakan larutan segera setelah dibuat.

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 ampisilin dan amoksisilin tidak kurang dari 10; faktor ikutan ampisilin tidak lebih dari 1,4. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan "*signal to noise"* tidak kurang dari 3. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat yang digunakan 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 dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak ampisilin dalam *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Ampisilin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar ampisilin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *P* adalah potensi *Ampisilin BPFI* dalam µg per mg dan *F* adalah faktor konversi 0,001 mg per µg.

Tabel 1

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
D-Fenilglisin	0,27	0,5
Senyawa sejenis A Amoksisilin (asam-6-aminopenisilanat)	0,31	0,5
Asam ampisiloat	0,45	1,0
Analog ampisilin tiazepin	0,65	0,3
Ampisilin	1,0	-
Produk hasil penataan ulang ampisilin (Isomer 1)	1,8	0,4

jdih.kemkes.go.id

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Produk hasil penataan ulang ampisilin (Isomer 2)	2,0	0,3
Ampisilin oligomer	2,2	0,6
D-Fenilglisilampisilin	2,5	0,8
Ampisilin oligomer 1 (dimer)	2,6	1,0
Ampisilin oligomer 1 (trimer)	2,9	0,4
Cemaran lain tidak spesifik	-	0,25
Total cemaran	-	3,0

Prosedur 2, Dimetilanilin <362> Memenuhi syarat. *[Catatan Prosedur 2 Cemaran organik, direkomendasikan jika menggunakan dimetilanilin pada saat produksi ampisilin.]*

Prosedur 3 [Catatan Prosedur 3 Cemaran organik, direkomendasikan jika profil cemaran termasuk fenilpirazinol, pivaloil fenilglisin, asam pivaloil aminopenisilanat, difenildiketopiperazin dan dimer cincin terbuka]

Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari yang tertera pada *Tabel 2.* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Larutan mengandung *natrium fosfat monobasa dihidrat P* 4 g per L atur pH hingga 5,0 dengan penambahan natrium hidroksida 1 N.

Larutan B Gunakan *asetonitril P.*

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>.

Pengencer Gunakan campuran *asetonitril P-Larutan A* (2:98).

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Campuran Kesesuaian Sistem Ampisilin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,5 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ampisilin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 15 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,5 mg per mL. Simpan larutan dalam lemari pendingin, dan gunakan larutan tidak lebih dari 60 menit setelah pembuatan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm, kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir

KEMENTERIAN KESEHATAN

lebih kurang 1,5 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40° dan suhu "*autosampler*" pada 4°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	*Larutan A* (%)	*Larutan B* (%)
0	98	2
20	90	10
40	85	15
50	80	20
55	75	25
60	75	25
62	98	2
70	98	2

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak pivaloil fenilglisin dan difenildiketopiperazin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat yang digunakan 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 dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak ampisilin dalam *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Ampisilin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar ampisilin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *P* adalah potensi *Ampisilin BPFI* dalam µg per mg dan *F* adalah faktor konversi 0,001 mg per µg.

Tabel 2

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
D-Fenilglisin	0,15	1,0
Senyawa sejenis A Amoksisilin (asam 6-aminopenisilanat)	0,21	1,0
Asam ampisiloat[1]	0,40	1,0
	0,58	
L-Ampisilin	0,65	1,0
Ampisilin	1,0	-
Asam ampiloat[2]	1,16	1,0
	1,40	
Produk hasil penataan ulang ampisilin[3]	1,25	1,0
	1,48	

KEMENTERIAN KESEHATAN

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Fenilpirazinol	1,75	1,0
Pivaloil fenilglisin	1,87	1,0
Difenildiketopiperazin	1,94	1,0
Ampisilin oligomer	2,08	1,0
D-Fenilglisilampisilin	2,25	1,0
Asam pivaloil aminopenisilanat	2,54	1,0
Dimer cincin terbuka[4]	2,87	1,0
	2,97	
	3,03	
Ampisilin oligomer 1 (dimer)	3,15	1,0
Ampisilinil-D-fenilglisin	3,86	1,0
Ampisilin oligomer 1 (trimer)	4,19	1,0
Cemaran lain tidak spesifik	-	0,10
Total cemaran	-	5,0

[1] Sistem memisahkan kedua isomer asam ampisiloat. Hasil dinyatakan sebagai jumlah dari kedua isomer tersebut.

[2] Sistem memisahkan kedua isomer asam ampiloat. Hasil dinyatakan sebagai jumlah dari kedua isomer tersebut.

[3]Sistem memisahkan kedua isomer produk hasil penataan ulang ampisilin. Hasil dinyatakan sebagai jumlah dari kedua isomer tersebut.

[4]Sistem dapat memisahkan tiga isomer dimer cincin terbuka. Hasil dinyatakan sebagai jumlah dari ketiga isomer tersebut.

Prosedur 4 [Catatan Prosedur 4 Cemaran organik, direkomendasikan jika profil cemaran termasuk asam ampiloil aminopenisilanat dan penisilanil ampisilinamida]

Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari yang tertera pada *Tabel 3*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Larutan mengandung natrium fosfat dibasa dodekahidrat 3,4 g per L dan *kalium fosfat monobasa P* 1,4 g per L, atur pH hingga 5,5 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Larutan B Gunakan *asetonitril P*.

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 *Senyawa sejenis A Amoksisilin BPFI,* D-Fenilglisin dan *Ampisilin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar berturut turut lebih kurang 30, 30 dan 25 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per mL. Simpan *Larutan uji* dalam

KEMENTERIAN KESEHATAN

lemari pendingin, dan gunakan larutan tidak lebih dari 9 jam setelah pembuatan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm, kolom 4,0 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1,3 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40° dan suhu "*autosampler*" pada 4°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	*Larutan A* (%)	*Larutan B* (%)
0	99	1
1,5	95	5
6,5	90	10
7,5	89	11
13,5	84	16
16,5	75	25
18	60	40
25	99	1

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak D-Fenilglisin dan Senyawa sejenis A Amoksisilin tidak kurang dari 1,5.

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

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

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

Tabel 3

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
D-Fenilglisin	0,21	0,5
Senyawa sejenis A Amoksisilin (asam-6-aminopenisilanat)	0,32	0,5
Asam ampisiloat	0,46	1,0
	0,57	1,0
Analog ampisilin tiazepin[1]	0,72	-
L-Ampisilin	0,84	0,5
Asam ampiloil aminopenisilanat	0,87	0,5

KEMENTERIAN KESEHATAN

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Ampisilin	1,00	-
Asam ampiloat	1,15	1,0
	1,34	1,0
Produk hasil penataan ulang ampisilin	1,24	1,0
Pivaloil fenilglisin[1]	1,47	-
Fenilpirazinol[1]	1,84	-
Difenildiketopiperazin[1]	1,94	-
Asam pivaloil aminopenisilanat[1]	1,95	-
D-Fenilglisilampisilin	2,08	1,0
Ampisilin oligomer 1 (dimer)	2,16	1,0
Penisilianil ampisilinamida	2,27	1,0
Ampisilinil-D-fenilglisin	2,64	1,0
Cemaran lain tidak spesifik	-	1,0
Total cemaran	-	5,0

[1]Hanya sebagai informasi, tidak perlu dimasukkan dalam perhitungan total cemaran. Abaikan puncak cemaran dengan area kurang dari 0,03 kali puncak area ampisilin pada Larutan Kesesuaian Sistem.

Perubahan

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

Larutan A Timbang sejumlah *kalium fosfat monobasa P* dan *kalium fosfat dibasa P,* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar berturut-turut lebih kurang 6,54 dan 0,34 g per L. Sebelum pengenceran akhir atur pH hingga 5,5 dengan penambahan natrium hidroksida 1 N atau asam fosfat 1 N. Saring dan awaudarakan.

Larutan B Gunakan campuran *asetonitril P-Larutan A* (2:23). Saring dan awaudarakan.

Larutan C Gunakan campuran *asetonitril P-Larutan A* (3:7). Saring dan awaudarakan.

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

Larutan D Timbang sejumlah *kalium fosfat monobasa P* dan *kalium fosfat dibasa P* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar berturut-turut lebih kurang 46,3 dan 27,8 g per L. Sebelum pengenceran akhir atur pH hingga 6,5 dengan penambahan natrium hidroksida 1 N atau asam fosfat 1 N.

Pengencer Campuran *asetonitril P*-air-*Larutan D* (4:30:5).

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Ampisilin BPFI* dan *Amoksisilin BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam *Pengencer*, sonikasi jika perlu dan encerkan dengan air hingga kadar *Ampisilin*

KEMENTERIAN KESEHATAN

BPFI dan *Amoksisilin BPFI* berturut-turut lebih kurang 0,5 mg per mL dan 0,1 mg per mL dalam campuran *asetonitril P*-air-*Larutan D* (4:91:5).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ampisilin BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam *Pengencer*, sonikasi jika perlu dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL dalam campuran *asetonitril P*-air-*Larutan D* (4:91:5). Gunakan larutan segera setelah dibuat.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dalam *Pengencer*, sonikasi jika perlu dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL dalam campuran *asetonitril P*-air-*Larutan D* (4:91:5). Gunakan larutan segera setelah dibuat.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm, 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. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	*Larutan B* (%)	*Larutan C* (%)
0	100	0
6	100	0
15	0	100
16	0	100
18	100	0
20	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak ampisilin dan amoksisilin tidak kurang dari 10; faktor ikutan ampisilin tidak lebih dari 1,4. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg, ampisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, dalam mg zat yang digunakan 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 dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Ampisilin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_u adalah kadar ampisilin 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.

KEMENTERIAN KESEHATAN

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

Tambahan monografi
Astaksantin

Astaxanthin Esters

Ester asam lemak dari (3S,3'S)-3,3'-dihidroksi-β,β-karoten-4,4'-dion

Astaksantin diperoleh melalui ekstraksi dengan karbon dioksida superkritis atau aseton dari kultur *Haematococcus pluvialis*. Produk ini terutama terdiri dari stereoisomer (3S,3′S) astaksantin dalam bentuk monoester, diester, dan bentuk bebas. Bentuk monoester merupakan fraksi dominan, diikuti fraksi diester, sedangkan bentuk bebas merupakan komponen minor. Dapat ditambahkan antioksidan yang sesuai. Produk ini mengandung tidak kurang dari 5% astaksantin total, dihitung sebagai astaksantin bebas pada bentuk anhidrat.

Baku pembanding *Ester Astaksantin dari Haematococcus pluvialis BPFI*; terlindung cahaya. Simpan dalam lemari pembeku. Dapat dipanaskan dalam tangas air pada suhu 50° selama 30 menit untuk mempermudah pengambilan zat. Setelah wadah dibuka, buang bagian yang tidak digunakan. *Apokarotenal BPFI*; $C_{30}H_{40}O$; 416,65.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi Lapis Tipis Kinerja Tinggi untuk Identifikasi Bahan Asal Botani, sebagai berikut:

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ester Astaksantin dari Haematococcus pluvialis BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *aseton P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

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

Fase gerak Gunakan campuran *sikloheksana P-etil asetat P* (75:25)

Penjerap Gunakan lempeng kaca berukuran 20x10 cm yang dilapisi dengan silika gel 60 F_{254} setebal 0,20 mm, dengan ukuran partikel rata-rata 5 µm. Kondisikan lempeng pada kelembapan relatif 33% selama 10 menit sebelum digunakan.

Sistem kromatografi Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* berbentuk pita pada jarak 8 mm dari tepi bawah lempeng *Penjerap*, panjang pita 8 mm, dan jarak antar pita (pusat ke pusat) tidak kurang dari 11 mm, keringkan lempeng di udara. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *fase gerak* selama 20 menit dan

KEMENTERIAN KESEHATAN

biarkan fase gerak merambat hingga 6 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat, dan keringkan pada suhu ruang selama lebih kurang 5 menit. Amati lempeng di bawah cahaya putih: *Larutan uji* menunjukkan lima pita dengan nilai R_f, warna, dan intensitas sesuai *Larutan baku*. Satu atau dua pita oranye sangat samar (astaksantin bebas) dapat tampak pada sepertiga bagian bawah. Persyaratan kesesuaian sistem dipenuhi jika *Larutan baku* menunjukkan satu pita oranye (diester astaksantin) pada daerah sepertiga bagian atas, serta empat pita oranye lebar (monoester astaksantin) pada daerah sepertiga bagian tengah yang tersusun sebagai dua pasangan dengan intensitas meningkat; pita dengan nilai R_f terendah merupakan yang paling intensif.

B. Waktu retensi tiga puncak utama (13-*cis*-astaksantin, *all-trans*-astaksantin, dan 9-*cis*-astaksantin) kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar Astaksantin total*. *All-trans*-astaksantin merupakan komponen utama, diikuti dengan 13-*cis*-astaksantin dan 9-*cis*-astaksantin.

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

Cemaran *"elemental"* Lakukan penetapan menggunakan metode yang sesuai. Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Batas (µg per g)
Arsen	2,0
Kadmium	1,0
Timbal	1,0
Merkuri	1,0

Uji penghitungan mikroba <52> Interpretasi hasil: maksimum batas yang dapat diterima untuk Angka Lempeng Total adalah 10^3 koloni per g, Angka Kapang dan Khamir tidak lebih dari 10^2 koloni per g. Untuk melakukan konfirmasi hasil yang meragukan dari salah satu prosedur yang diuraikan pada uji-uji sebelumnya setelah diterapkan pada spesimen 10 g, dapat dilakukan uji ulang pada spesimen tambahan 10 g yang diambil dari zat asal dan pada spesimen 10 g dari zat baru suplemen nutrisi. Lakukan uji ulang sebagaimana diatur dalam *Prosedur Umum*.

Uji mikroba spesifik <53> Uji terhadap *Escherichia coli* memberikan hasil negatif per 10 g dan *Salmonella sp.* memberikan hasil negatif per 10 g.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Penetapan kadar Astaksantin total *[Catatan Astaksantin yang ditetapkan dalam metode ini adalah astaksantin total, termasuk astaksantin bebas, monoester dan diester.]* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Timbang lebih kurang 6,06 g tris(hidroksimetil)aminometana, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL. Larutkan dalam 750 mL air, atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *asam hidroklorida P* 1 N, encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan kolesterol esterase Gunakan 4 unit per mL kolesterol esterase dalam *Dapar.* Buat segar.

Larutan A Gunakan *metanol P.*

Larutan B Gunakan *tersier butil metil eter P.*

Larutan C Gunakan larutan *asam fosfat P* 1%.

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

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah *Apokarotenal BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *aseton P* hingga kadar lebih kurang 37,5 µg per mL.

Larutan baku persediaan Timbang saksama lebih kurang 30 mg *Ester Astaksantin dari Haematococcus pluvialis BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dalam 30 mL *aseton P,* kocok secara mekanik, dan encerkan dengan *aseton P* sampai tanda.

Larutan baku Pipet 2 mL *Larutan baku persediaan* dan 1 mL *Larutan baku internal* masukkan ke dalam tabung kaca sentrifus. Tambahkan 3,0 mL *Larutan kolesterol esterase,* campur perlahan dengan membolak-balik tabung. Panaskan tabung pada pemanas blok pada suhu 37° dan biarkan reaksi berlangsung selama 45 menit, sambil membalik tabung secara perlahan tiap 10 menit. Setelah 45 menit, tambahkan 1 g *natrium sulfat dekahidrat P* dan 2 mL *eter minyak tanah P* ke dalam tabung. Homogenkan menggunakan vorteks selama 30 detik, kemudian sentrifugasi pada 3000 rpm selama 3 menit. Pipet dengan hati-hati lapisan eter minyak tanah ke dalam tabung sentrifugasi kaca 10 mL yang berisi 1 g *natrium sulfat anhidrat P.* Hindari mengambil lapisan emulsi di antaranya. Uapkan lapisan eter minyak tanah dengan vakum atau aliran gas inert pada suhu ruang. Tambahkan 3 mL *aseton P*, sonikasi, dan saring campuran.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan uji persediaan Hangatkan sejumlah zat dalam tangas air pada suhu 50°-60° selama 30 menit, sambil dikocok tiap 10 menit. Setelah 30 menit, ambil lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dalam 30 mL *aseton P,* kocok secara mekanik, dan encerkan dengan *aseton P* sampai tanda.

Larutan uji Pipet 2 mL *Larutan uji persediaan* dan 1 mL *Larutan baku internal* masukkan ke dalam tabung kaca sentrifus. Tambahkan 3,0 mL *Larutan kolesterol esterase,* campur perlahan dengan membolak-balik tabung. Panaskan tabung pada pemanas blok pada suhu 37° dan biarkan reaksi berlangsung selama 45 menit, sambil membalik tabung secara perlahan tiap 10 menit. Setelah 45 menit, tambahkan 1 g *natrium sulfat dekahidrat P* dan 2 mL *eter minyak tanah P* ke dalam tabung. Homogenkan menggunakan vorteks selama 30 detik, kemudian sentrifugasi pada 3000 rpm selama 3 menit. Pipet dengan hati-hati lapisan eter minyak tanah ke dalam tabung sentrifugasi kaca 10 mL yang berisi 1 g *natrium sulfat anhidrat P*. Hindari mengambil lapisan emulsi di antaranya. Uapkan lapisan eter minyak tanah dengan vakum atau aliran gas inert pada suhu ruang. Tambahkan 3 mL *aseton P*, sonikasi, dan saring campuran.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 474 nm, kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L62* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	*Larutan A* (%)	*Larutan B* (%)	*Larutan C* (%)
0	81	15	4
15	66	30	4
23	16	80	4
27	16	80	4
27,1	81	15	4
35	81	15	4

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak 13-*cis*-astaksantin dan *all-trans*-astaksantin tidak kurang dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *all-trans*-astaksantin tidak lebih dari 2,0%; kromatogram *Larutan baku* sama dengan kromatogram referensi yang disertakan pada *Ester Astaksantin dari Haematococcus pluvialis BPFI. [Catatan Perkiraan waktu retensi relatif dan faktor respon relatif tertera pada Tabel]*

KEMENTERIAN KESEHATAN RI

Tabel

Nama	*Perkiraan waktu retensi relatif*	*Faktor respon relatif*
13-*cis*-Astaksantin	0,9	1,3
All-trans-Astaksantin	1,0	1,0
9-*cis*-Astaksantin	1,4	1,1
Apokarotenal (baku internal)	1,7	-

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 total astaksantin sebagai astaksantin bebas, dalam mg zat yang digunakan 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 rasio antara [(1,3 x luas puncak 13-*cis*-astaksantin)+luas puncak *all-trans*-astaksantin+(1,1 x luas puncak 9-*cis*-astaksantin)] terhadap luas puncak baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Ester Astaksantin dari Haematococcus pluvialis BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; P adalah kadar astaksantin total sebagai astaksantin bebas dalam *Ester Astaksantin dari Haematococcus pluvialis BPFI* yang tertera pada etiket dalam %.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KEMENTERIAN KESEHATAN

KAPSUL AZITROMISIN

Azithromycin Capsules

Kapsul 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*, merupakan bentuk dihidrat, simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku. *Azaeritromisin A BPFI*.

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

Perubahan

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

Dapar natrium fosfat pH 6,0 Buat sejumlah 6000 mL *natrium fosfat dibasa 0,1 M*, atur pH hingga 6,0 ± 0,05 dengan penambahan lebih kurang 40 mL *asam hidroklorida P*, tambahkan 600 mg *tripsin P*.

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

Alat tipe 2: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

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

Fase gerak, Sistem kromatografi dan *Kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* jika perlu lakukan modifikasi.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Azitromisin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan* encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 3,84 µg per mL.

Larutan uji Saring sejumlah alikot menggunakan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil. Pipet 2 mL filtrat ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 4 mL larutan ke dalam labu tentukur 25-mL kedua, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam

KEMENTERIAN KESEHATAN

kromatogram dan ukur respons puncak. 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 dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku; C_S* adalah kadar *Azitromisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah kadar azitromisin dalam mg per kapsul seperti yang tertera pada etiket; *V* adalah volume dalam mL *Media disolusi,* 900 mL*; D* adalah faktor pengenceran *Larutan uji*.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Perubahan

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

Fase gerak Larutkan 5,8 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 2130 mL air, tambahkan 870 mL *asetonitril P.* Atur pH hingga 11,0 ± 0,1, dengan penambahan lebih kurang 6 mL kalium hidroksida 10 N, saring melalui penyaring yang sesuai. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Azitromisin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar 0,165 mg per mL. Jika perlu goyang dan sonikasi untuk melarutkan.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar azitromisin lebih kurang 3,3 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Buat larutan 0,16 mg per mL *Azaeritromisin A BPFI* dalam campuran *Fase gerak-asetonitril P* (9:1) dengan cara sebagai berikut, timbang sejumlah *Azaeritromisin A BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan *asetonitril P* sebanyak lebih kurang 10% dari volume akhir. Goyang dan sonikasi hingga larut. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah *Larutan kesesuain sistem persediaan* dan sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Fase gerak*

KEMENTERIAN KESEHATAN

hingga kadar azaeritromisin A dan azitromisin berturut-turut 3,2 dan 3,3 µg per mL.

Larutan uji persediaan Buat larutan 1 mg per mL azitromisin anhidrat dalam *asetonitril P* dengan cara sebagai berikut. Timbang tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan isi semua kapsul dan campur, bersihkan cangkang kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan *asetonitril P* sebanyak lebih kurang 70% dari volume akhir dengan pengocokan mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Sentrifus 40 mL larutan, gunakan beningan untuk membuat *Larutan uji*.

Larutan uji Pipet *Larutan uji persediaan* encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar azitromisin lebih kurang 3,2 µg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor elektrokimia amperometrik dengan elektroda ganda karbon kaca yang dioperasikan dalam sistem oksidatif, dengan cara elektroda satu yang diatur pada +0,70 ± 0,05 V dan elektroda dua yang diatur pada +0,82 ± 0,05 V dengan latar belakang arus optimal 85 ± 15 nanoamper. Kolom pelindung berukuran 4,6 mm x 5 cm yang berisi bahan pengisi *L29* dengan ukuran partikel 5-µm dan kolom analitik berukuran 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L29* dengan ukuran partikel 5-µm atau *L49* dengan ukuran partikel 3-µm tanpa kolom pelindung. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak azaeritromisin A dan puncak azitromisin tidak kurang dari 2,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan antara 0,9 dan 1,5; efisiensi kolom tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan: waktu retensi relatif azaeritromisin A dan azitromisin pada kolom L29 berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0; waktu retensi relatif azaeritromisin A dan azitromisin pada kolom L49 berturut-turut lebih kurang 0,8 dan 1,0]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase azitromisin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, dalam isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

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

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

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KEMENTERIAN KESEHATAN

TABLET BISOPROLOL FUMARAT

Bisoprolol Fumarate Tablets

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

Perubahan

Baku pembanding *Bisoprolol Fumarat BPFI,* Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Perubahan

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

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Bisoprolol Fumarat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan campuran *metilen klorida P-metanol P* (7:3) hingga kadar mendekati *Larutan uji.*

Larutan uji Serbukkan tidak kurang dari 5 tablet dan timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 40 mg bisoprolol fumarat, masukkan ke dalam labu 50 mL. Tambahkan lebih kurang 20 mL campuran *metilen klorida P-metanol P* (7:3), kocok selama 30 menit, sentrifus dan gunakan beningan.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada pada lempeng kromatografi *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga lebih kurang dua per tiga tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan dengan dialiri udara dingin Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm. Harga *Rf* bercak utama Larutan uji sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku.*

Perubahan

Disolusi <1231>

Uji 1

Media disolusi: 900 mL air.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 20 menit.

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

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

Fase gerak Buat campuran *metanol P-trietilamina P*-air (34:1:50), atur pH hingga 4,0 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

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

Larutan baku Buat campuran *Larutan baku persediaan-Pengencer* (1:1).

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring dan encerkan dengan volume sama, menggunakan *Pengencer*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 227 nm dan kolom 4,6 mm x 33 mm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku.* Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg bisoprolol fumarat, $(C_{18}H_{31}NO_4)_2.C_4H_4O_4$ yang terlarut.

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

Uji 2

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

Media disolusi: 900 mL *natrium klorida 0,5 M*

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 20 menit.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $(C_{18}H_{31}NO_4)_2.C_4H_4O_4$ yang terlarut seperti yang tertera pada *Uji 1* dengan modifikasi sebagai berikut:

Pengencer Buat campuran *metanol P-asam hidroklorida 0,1 N-trietilamina P-asam fosfat P* (160:35:5:2,5). Dimensi kolom 4,6 mm x 25 cm.

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

Uji 3

Jika produk memenuhi uji ini, penandaan mencantumkan memenuhi *Uji 3 Disolusi.*

Media disolusi: 500 mL *asam hidroklorida 0,1 N.*

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 20 menit.

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

Dapar Timbang lebih kurang 4 g *kalium fosfat monobasa P,* larutkan dan encerkan dengan 1000 mL air. Tambahkan 2 mL *trietilamin P* dan atur pH hingga 4,5 dengan penambahan *asam fosfat P.*

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Dapar* (20:80). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P*-air (20:80).

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Bisoprolol Fumarat BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Tambahkan *Pengencer* hingga 50% volume labu. Kocok dengan pengocokan mekanik selama 5 menit untuk melarutkan. Encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,016 mg per mL.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot yang telah disaring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm. Buang sejumlah volume filtrat hingga diperoleh hasil yang konsisten. *[Catatan Larutan uji dapat stabil selama 5 jam pada suhu ruang].*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 4,6 mm x 5 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 3,5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Pertahankan suhu

KEMENTERIAN KESEHATAN

kolom pada 30°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku.* Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tidak kurang dari 2,2 kali waktu retensi bisoprolol dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase bisoprolol fumarat, $(C_{18}H_{31}NO_4)_2.C_4H_4O_4$ yang terlarut, dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak bisoprolol *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Bisoprolol Fumarat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; V* adalah volume *Media disolusi*, 500 mL; *L* adalah jumlah dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket.

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

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Perubahan

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

Pengencer Buat campuran *asetonitril P*-air (7:13).

Fase gerak Tambahkan berturut-turut 5 mL *asam heptafluorobutirat P*, 5 mL *dietilamina P* dan 2,5 mL *asam format P* ke dalam labu yang berisi 1 L *Pengencer*. Campur, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama propranolol hidroklorida dan bisoprolol fumarate, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,5 dan 1 mg per mL.

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

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

Pengencer sampai tanda, dan campur. Sentrifus selama 20 menit dan gunakan beningan.

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

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase dari $(C_{18}H_{31}NO_4)_2.C_4H_4O_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Bisoprolol Fumarat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* *Cu* adalah kadar bisoprolol fumarate dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

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

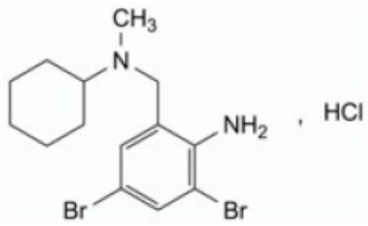
Perubahan

Penandaan Cantumkan *Uji Disolusi* yang digunakan apabila tidak menggunakan *Uji 1*.

KEMENTERIAN KESEHATAN

BROMHEKSIN HIDROKLORIDA

Bromhexine Hydrochloride



2,4-Dibromo-6-[[sikloheksil(metil)amino]metil]anilin hidroklorida [611-75-6]

$C_{14}H_{20}Br_2N_2 \cdot HCl$ BM 412,6

Bromheksin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{14}H_{20}Br_2N_2.HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih atau hampir putih.

Perubahan

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; sukar larut dalam etanol 96% dan dalam metilen klorida. Menunjukkan polimorfisme.

Perubahan

Baku pembanding *Bromheksin Hidroklorida BPFI* Simpan dalam wadah aslinya, pada suhu antara 2° dan 8°, terlindung dari cahaya; *Bromheksin untuk Kesesuaian Sistem BPFI;* Simpan pada suhu antara -25° dan -15°, terlindung dari cahaya.

Perubahan

Identifikasi

[Catatan Lakukan Identifikasi A dan C atau Identifikasi B dan C]

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Bromheksin Hidroklorida BPFI.* Jika spektrum yang berasal dari padatan menunjukkan perbedaan, larutkan zat dan baku pembanding secara terpisah dalam *metanol P*, uapkan hingga kering dan gunakan residu untuk penetapan.

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

Fase gerak Buat campuran *aseton P–2-propanol P–air amonia P* (70:29:1).

KEMENTERIAN KESEHATAN

Penjerap Campuran *silika gel G.*

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Bromheksin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan 5,0 mL *metanol P.*

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, larutkan dan encerkan dengan 5,0 mL *metanol P.*

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 2 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. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: bercak utama pada kromatogram *Larutan uji* memiliki posisi dan ukuran yang sesuai dengan *Larutan baku.*

C. Timbang lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai. Larutkan dalam 1 mL *metanol P* dan tambahkan 1 mL air. Asamkan larutan dengan penambahan *asam nitrat encer LP*. Tambahkan 0,4 mL *perak nitrat LP,* kocok dan diamkan: terbentuk endapan putih seperti dadih. Sentrifus segera campuran dan bilas endapan sebanyak 3 kali, tiap kali dengan 1 mL air. *[Catatan Lakukan proses ini dengan cepat dalam pencahayaan redup. Abaikan jika beningan tidak jernih sempurna].* Suspensikan endapan dalam 2 mL air, tambahkan 1,5 mL *amonia LP*: endapan mudah larut, kecuali beberapa partikel besar yang mungkin larut secara lambat.

Warna dan akromisitas <1291> Larutkan 600 mg zat dalam 20 mL *metanol P*: Larutan jernih dan warna larutan tidak lebih intensif daripada *Larutan padanan* W_6.

Perubahan

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

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

Perubahan

Cemaran organik Cemaran C tidak lebih dari 0,15%; masing-masing cemaran tidak spesifik tidak lebih dari 0,1%; total cemaran tidak lebih dari 0,2%; abaikan

KEMENTERIAN KESEHATAN RI

cemaran dengan puncak kurang dari 0,05%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Timbang saksama lebih kurang 1,26 g *amonium format P,* masukkan dalam labu tentukur 1000-mL. Larutkan dalam 950 mL air. Atur pH hingga 4,4 dengan penambahan *asam format anhidrat P.* Encerkan dengan air hingga tanda.

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

Pelarut Gunakan campuran *asetonitril P*–air (50:50).

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Bromheksin untuk Kesesuaian Sistem BPFI* (mengandung cemaran C dan D), larutkan dan encerkan dengan 2,0 mL *Pelarut.*

Larutan uji A Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, larutkan dan encerkan dengan 10,0 mL *Pelarut.*

Larutan baku Pipet 1 mL *Larutan kesesuaian sistem* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Pipet 1 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 248 nm dan kolom 2,1 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1 "end capped"* dengan ukuran partikel 2,6 μm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 0,2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara puncak cemaran C dan cemaran D tidak kurang dari 2,0; *[Catatan Waktu retensi bromheksin lebih kurang 10 menit; waktu retensi relatif cemaran C dan cemaran D berturut turut lebih kurang 0,2 dan 0,3].*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 3,0 μL) *Larutan baku* dan *Larutan uji A* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram tidak kurang dari 2 kali waktu retensi bromheksin dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase semua cemaran berdasarkan perbandingan puncak kromatogram, untuk cemaran C gunakan faktor koreksi 1,6.

Perubahan

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

Dapar, Fase gerak, Pelarut dan *Larutan uji A* Gunakan seperti tertera pada *Cemaran organik*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Bromheksin Hidroklorida BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Pipet 1 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Larutan uji B Pipet 1,0 mL *Larutan uji A* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Cemaran organik.* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,73%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 3,0 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji B* ke dalam kromatograf. Lakukan kromatografi selama 2 kali waktu retensi bromheksin, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase bromheksin hidroklorida, $C_{14}H_{20}Br_2N_2 \cdot HCl$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

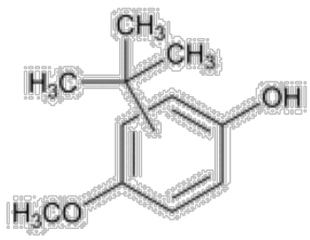
r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dalam *Larutan uji B* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Bromheksin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar bromheksin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji B* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

KEMENTERIAN KESEHATAN RI

BUTIL HIDROKSIANISOL

Butylated hydroxyanisole



tert-Butil-4-metoksifenol [25013-16-5]

$C_{11}H_{16}O_2$ BM 180,24

Butil Hidroksianisol sebagian besar terdiri dari 3-tert-butil-4-hidroksianisol, dengan jumlah 2-tert-butil-4-hidroksianisol bervariasi. Mengandung tidak kurang dari 98,5% $C_{11}H_{16}O_2$, dihitung sebagai jumlah kedua isomer.

Pemerian Padatan seperti lilin, putih atau agak kekuningan; bau khas lemah.

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

Baku pembanding *3-tert-butil-4-hidroksianisol BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *2-tert-butil-4-hidroksianisol BPFI;* simpan dalam wadah tertutup rapat; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Perubahan

Identifikasi

A. Lakukan penetapan spektrum serapan inframerah menggunakan reflektansi total teratenuasi (RTA), tentukan puncak-puncak paling intens yang muncul pada bilangan gelombang 682, 815, 855, 914, 1031, 1196, 1413, dan 1504 cm^{-1} dalam rentang lebih kurang 10 cm^{-1} dari nilai-nilai tersebut pada spektrum: posisi tiap puncak pada spektrum zat tidak berbeda lebih kurang 5 cm^{-1} dibanding spektrum *3-tert-butil-4-hidroksianisol BPFI.*

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

Larutan A Encerkan 50 mL *asam asetat glasial P* dengan air dalam labu tentukur 1-L hingga diperoleh kadar 5%.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Larutan A* (65:35). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *3-tert-butil-4-hidroksianisol BPFI* dan *2-tert-butil-4-hidroksianisol BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga diperoleh kadar berturut-turut lebih kurang 0,4 mg per mL dan 0,1 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 275 nm dan kolom 3,0 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*, dengan ukuran partikel 3 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 0,75 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*. *[Catatan 3-tert-butil-4-hidroksianisol dan 2-tert-butil-4-hidroksianisol "coelute" pada kondisi kromatografi. Puncak kecil 2-tert-butil-4-hidroksianisol dapat terlihat pada sisi kiri puncak 3-tert-butil-4-hidroksianisol. Waktu retensi puncak 3-tert-butil-4-hidroksianisol lebih kurang 2,1 menit]*

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 15 menit, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*. Profil kromatogram *Larutan uji* harus serupa dengan *Larutan baku* dan hanya menunjukkan 1 puncak utama yang sesuai dengan butil hidroksianisol.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,01%; lakukan penetapan menggunakan 10 g.

Hilangkan persyaratan

Arsen <321> *Metode II* Tidak lebih dari 3 bpj.

Hilangkan persyaratan

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

Hilangkan persyaratan

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

Pelarut Gunakan *dimetil sulfoksida P*.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Perubahan

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

Larutan A Lakukan seperti pada *Identifikasi B.*

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Larutan A* (45:55). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *3-tert-butil-4-hidroksianisol BPFI* dan *2-tert-butil-4-hidroksianisol BPFI,* larutkan dalam *Fase gerak* hingga diperoleh kadar berturut-turut lebih kurang 90 µg per mL dan 10 µg per mL.

Larutan baku A Timbang saksama sejumlah *3-tert-butil-4-hidroksianisol BPFI,* larutkan dalam *Fase gerak* hingga diperoleh kadar lebih kurang 90 µg per mL.

Larutan baku B Timbang saksama sejumlah *2-tert-butil-4-hidroksianisol BPFI,* larutkan dalam *Fase gerak* hingga diperoleh kadar lebih kurang 10 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga diperoleh kadar lebih kurang 100 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 290 nm dan kolom 4,6 mm x 7,5 cm berisi bahan pengisi *L1*, dengan ukuran partikel 3,5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara isomer 3-tert-butil-4-hidroksianisol dan isomer 2-tert-butil-4-hidroksianisol tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku A* dan *Larutan baku B*, 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% untuk isomer 3-tert-butil-4-hidroksianisol dan isomer 2-tert-butil-4-hidroksianisol. [*Catatan Waktu retensi isomer 3-tert-butil-4-hidroksianisol dan isomer 2-tert-butil-4-hidroksianisol berturut-turut lebih kurang 4,2 dan 4,6 menit*]

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

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

r_U adalah respons puncak masing-masing isomer *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak masing-masing isomer pada *Larutan baku A* atau *Larutan baku B;* C_S

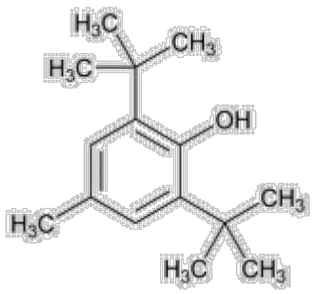
adalah kadar baku pembanding yang sesuai dalam µg per mL *Larutan baku A* atau *Larutan baku B;* C_U adalah kadar zat dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. *[Catatan Hitung persentase butil hidroksianisol dengan menambahkan persentase kedua isomer]*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KEMENTERIAN KESEHATAN

BUTIL HIDROKSITOLUEN

Butylated Hydroxytoluene



2,6-Di-tert-butil-p-kresol [128-37-0]

$C_{15}H_{24}O$ BM 220,35

Butil Hidroksitoluen mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,5% $C_{15}H_{24}O$.

Pemerian Hablur padat, putih; bau khas lemah.

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

Tambahkan persyaratan

Baku pembanding *Butil Hidroksitoluen BPFI;* Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Perubahan

Identifikasi

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

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar.* Profil kromatografi *Larutan uji* harus menunjukkan hanya satu puncak utama yang sesuai dengan senyawa utama.

Hilangkan persyaratan

Suhu beku <1101> Tidak kurang dari 69,2°; sesuai tidak kurang dari 99,0% $C_{15}H_{24}O$.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,002%; lakukan penetapan dengan cara berikut: Timbang saksama lebih kurang 50 g zat, masukkan dalam krus yang telah ditara, pijarkan hingga mengarang dan dinginkan, basahi abu dengan 1 mL *asam sulfat P* dan lanjutkan pemijaran hingga sempurna dengan pemanasan pada suhu 800° ± 25° selama 15 menit sampai bobot tetap.

Hilangkan persyaratan

Arsen <321> *Metode II* Tidak lebih dari 3 bpj.

Hilangkan persyaratan

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

Tambahkan persyaratan

Cemaran organik Respons puncak masing-masing cemaran pada *Larutan uji* tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan baku* (0,1%); total respons puncak cemaran pada *Larutan uji* tidak lebih dari 7 kali respons puncak utama *Larutan baku* (0,7%). Lakukan penetapan dengan cara kromatografi cair kinerja tinggi seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Butil Hidroksitoluen BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 2 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 2,0 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*: perbandingan "*signal to noise*" tidak kurang dari 40. *[Catatan Waktu retensi butil hidroksitoluen lebih kurang 10,8 menit].*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi selama 20 menit, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dengan rumus:

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

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif
p-kresol atau m-kresol[a]	0,12	1,9
3-tert-butil-4-hidroksianisol (BHA)	0,19	1,1
Asam 3,5-Di-tert-butil-4-hidroksibenzoat	0,20	3,6
2-tert-butil-4-metilfenol atau 2-tert-butil-5-metilfenol[b]	0,27	1,7
3,5-Di-tert-butil-4-hidroksibenzaldehid	0,37	6,6
4,6-Di-tert-butil-m-kresol	0,66	1,1
2,6-Di-tert-butil-fenol	0,77	0,9
Masing-masing cemaran tidak spesifik	-	1,0

[a] puncak p-kresol dan m-kresol tidak dipisahkan berdasarkan kondisi metode.
[b] puncak 2-tert-butil-4-metilfenol dan 2-tert-butil-5-metilfenol tidak dipisahkan berdasarkan kondisi metode.

Tambahkan persyaratan

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

Larutan A Encerkan 50 mL *asam asetat glasial P* dengan air dalam labu tentukur 1-L hingga diperoleh kadar lebih kurang 5%.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-Larutan A* (65:35). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Butil Hidroksitoluen BPFI,* larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 275 nm dan kolom 3,0 mm x 15 cm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 0,75 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 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,5%. *[Catatan Waktu retensi butil hidroksitoluen lebih kurang 10,8 menit].*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi selama 15 menit, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase butil hidroksitoluen, $C_{15}H_{24}O$, dalam zat dengan rumus:

KEMENTERIAN KESEHATAN

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

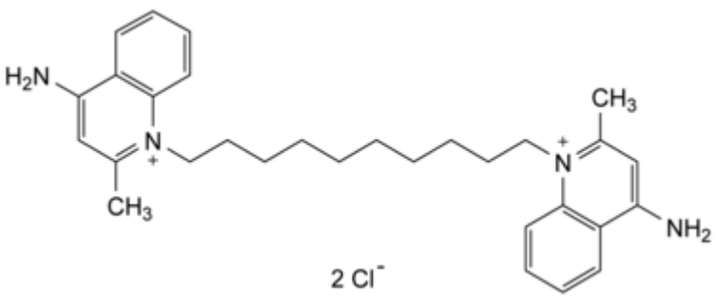
r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak butil hidroksitoluen dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Butil Hidroksitoluen BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KEMENTERIAN KESEHATAN

DEKUALINIUM KLORIDA

Dequalinium Chloride



1,1'-(dekan-1,10-diil)bis(4-amino-2-metilkuinolin-1-ium)diklorida [522-51-0]

$C_{30}H_{40}Cl_2N_4$ BM 527,6

Dekualinium Klorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{30}H_{40}Cl_2N_4$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk putih krem; higroskopis.

Perubahan

Kelarutan Sukar larut hingga sangat sukar larut dalam air; sukar larut dalam etanol 96%.

Perubahan

Baku pembanding *Dekualinium Klorida BPFI* Simpan dalam wadah aslinya, pada suhu antara 2° dan 8°, terlindung dari cahaya*; Dekualinium Klorida untuk Kesesuaian Sistem BPFI,* simpan pada suhu antara 2° dan 8°.

Perubahan

Identifikasi

[Catatan Lakukan Identifikasi B dan E atau Identifikasi A, C, D dan E]

A. Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Ukur serapan pada panjang gelombang 230–350 nm: serapan maksimum pada panjang gelombang 240 nm dan 326 nm, serta berupa bahu pada 336 nm. Perbandingan serapan A_{240}/A_{326} antara 1,56 dan 1,80; Perbandingan serapan A_{326}/A_{336} antara 1,12 dan 1,30.

B. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* pada bilangan gelombang antara 600 dan 2000 cm^{-1} menunjukkan

KEMENTERIAN KESEHATAN

maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Dekualinium Klorida BPFI.*

C. Gunakan *Larutan S* yang dibuat dengan cara berikut. Timbang lebih kurang 0,2 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dalam 90 mL *air bebas karbon dioksida P*, bila perlu dengan pemanasan. Encerkan dengan *air bebas karbon dioksida P* sampai tanda.

Pipet 5 mL *Larutan S*, tambahkan 5 mL larutan *kalium besi(III) sianida P* 5%: terbentuk endapan berwarna kuning.

D. Gunakan *Larutan S* seperti tertera pada *uji Identifikasi C.* Pipet 10 mL *Larutan S*, tambahkan 1 mL *asam nitrat encer P:* terbentuk endapan putih. Saring dan gunakan filtrat untuk *uji Identifikasi E.*

E. Gunakan filtrat yang diperoleh pada *uji Identifikasi D*, tambahkan 0,4 mL *perak nitrat LP*, kocok dan diamkan: terbentuk endapan putih seperti dadih. Sentrifus segera campuran dan bilas endapan sebanyak 3 kali, tiap kali dengan penambahan 1 mL air. *[Catatan Lakukan proses ini dengan cepat dalam pencahayaan redup; abaikan apabila beningan tidak menjadi jernih sempurna.]* Suspensikan endapan dalam 2 mL air dan tambahkan 1,5 mL *amonia LP*: endapan mudah larut, kecuali beberapa partikel besar yang mungkin larut secara lambat.

Perubahan

Kejernihan larutan <881> Jernih. Lakukan penetapan menggunakan *Larutan S* seperti tertera pada *uji Identifikasi C*.

Perubahan

Warna dan Akromisitas <1291> *Metode III* tidak berwarna; lakukan penetapan menggunakan *Larutan S* seperti tertera pada *uji Identifikasi C*.

Perubahan

Keasaman-kebasaan Gunakan *Larutan S* seperti tertera pada *uji Identifikasi C* Pipet 5 mL *Larutan S*, tambahkan 0,1 mL *biru bromotimol LP* sebagai indikator: tidak lebih dari 0,2 mL *asam hidroklorida 0,01 N LV* atau *natrium hidroksida 0,01 N LV* diperlukan untuk mengubah warna larutan.

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 Timbang saksama lebih kurang 2 g *natrium heksansulfonat P,* larutkan dengan 300 mL air, atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam asetat P*, tambahkan 700 mL *metanol P*. Saring dan awaudarakan.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 5 mg *Dekualinium Klorida untuk Kesesuaian Sistem BPFI* (mengandung cemaran A, B dan C), masukkan ke dalam labu tentukur 5-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Dekualinium Klorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 1 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

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

Sistem kromatografi Kromatograf cair dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1 "end capped"* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan puncak terhadap lembah antara cemaran B dan dekualinium klorida tidak kurang dari 2,0; *[Catatan Waktu retensi dekualinium lebih kurang 4 menit].*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram tidak kurang dari 5 kali waktu retensi dekualinium dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak dekualinium klorida dalam *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Dekualinium Klorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar dekualinium klorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel.*

KEMENTERIAN KESEHATAN

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Cemaran A	0,5	0,5	0,3
Dekualinium klorida	1,0	-	-
Cemaran B	1,3	-	2,0
Cemaran C	4	1,5	5,0
Masing-masing cemaran lain tidak spesifik	-	-	0,10
Total cemaran	-	-	7,0

Abaikan cemaran dengan puncak kurang dari 0,05%

Hilangkan persyaratan

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 7,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg selama 3 jam, menggunakan 1 g zat.

Tambahkan persyaratan

Air <1031> *Metode Ia* Tidak lebih dari 10,0%; lakukan penetapan menggunakan 0,08 g zat, dengan campuran larutan *metanol P-formamida P* (1:1) sebagai pengganti pelarut metanol.

Zat mudah terarangkan <411> Timbang lebih kurang 20 mg zat, larutkan dalam 2 mL *asam sulfat P*: setelah 5 menit warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan V4.*

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

Penetapan kadar *[Catatan Untuk menghindari pemanasan berlebih pada media reaksi, aduk sempurna dan segera hentikan titrasi setelah titik akhir.]*
Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer yang sesuai, larutkan dalam 5 mL *asam format anhidrida P*, tambahkan 50 mL *asetat anhidrida P.* Titrasi secara potensiometri dengan *asam perklorat 0,1 N LV*. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL asam perklorat 0,1 N
setara dengan 26,38 mg $C_{30}H_{40}Cl_2N_4$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KEMENTERIAN KESEHATAN

TABLET LEPAS TUNDA DIKLOFENAK NATRIUM

Diclofenac Sodium Delayed-Release Tablets

Tablet Lepas Tunda Diklofenak Natrium mengandung diklofenak natrium, $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Diklofenak Natrium BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFI [N-(2,6-diklorofenil) indolin-2-on]* ($C_{14}H_9Cl_2NO_4$ BM 278,14), tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

Perubahan

Identifikasi

A. Waktu retensi puncak diklofenak natrium pada *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

B. Spektrum serapan ultraviolet puncak diklofenak dari *Larutan uji* pada panjang gelombang 190-400 nm sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Perubahan

Disolusi <1231> Lakukan seperti tertera pada *Sediaan lepas tunda, Metode B*

TAHAP ASAM

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N*.

Alat tipe 2 (dayung terbuat dari atau dilapisi politef): 50 rpm.

Waktu : 2 jam

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 68 mg *Diklofenak Natrium BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 10,0 mL *natrium hidroksida 0,1 N,* encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 2 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL kedua, encerkan dengan campuran *asam hidroklorida 0,1 N*-*natrium hidroksida* 5 N (900:20) sampai tanda. Larutan baku ini mengandung diklofenak natrium lebih kurang 13,6 µg per mL.

Prosedur Setelah 2 jam, angkat tiap tablet (atau bagian terbesar tablet jika tablet tidak utuh lagi) dari masing-masing wadahnya. Terhadap tablet tersebut lakukan uji seperti tertera pada tahap dapar. Tambahkan 20,0 mL *natrium hidroksida* 5 N pada *asam hidroklorida 0,1 N* yang tersisa dalam tiap wadah, aduk

KEMENTERIAN KESEHATAN

selama 5 menit. Tentukan jumlah $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot dan serapan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm.

TAHAP DAPAR

Dapar fosfat pH 6,8 Larutkan 76 g *natrium fosfat tribasa P* dalam air hingga diperoleh larutan 1000 mL. Campur 250 mL larutan ini dengan 750 mL *asam hidroklorida 0,1 N*, jika perlu atur hingga pH 6,8 ± 0,05 dengan penambahan *asam hidroklorida 2 N* atau *natrium hidroksida 2 N*.

Media disolusi: 900 mL *Dapar fosfat pH 6,8.*

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu : 45 menit

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 68 mg *Diklofenak Natrium BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 10,0 mL *natrium hidroksida 0,1 N,* encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan 3,0 mL larutan ini kedalam labu tentukur 100-mL kedua, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Larutan baku ini mengandung diklofenak natrium lebih kurang 0,0204 mg per mL.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan bandingkan dengan serapan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit, harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ 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>.

Fase gerak, dan *Pengencer* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku Buat larutan yang mengandung masing-masing lebih kurang 0,001 mg per mL *Diklofenak Natrium BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Diklofenak Natrium BPFI* dalam *Pengencer*.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, masukkan ke dalam labu tentukur yang

KEMENTERIAN KESEHATAN

sesuai, tambahkan *Pengencer* hingga 50% volume labu, larutkan dengan sonikasi selama 20 menit pada suhu 40° dan tambahkan *Pengencer* sampai tanda. Saring menggunakan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,22 µm. Larutan mengandung diklofenak natrium lebih kurang 1,0 mg per mL

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar,* kecuali detektor, gunakan detektor 254 nm. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatograf 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 baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A diklofenak 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 A diklofenak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Senyawa sejenis A Diklofenak BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar diklofenak natrium dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Hitung persentase cemaran lain dalam tablet dengan rumus:

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

ri adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak diklofenak dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Diklofenak natrium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar diklofenak natrium dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Oksindol[1]	0,4	-
Diklofenak	1,0	-
Senyawa sejenis D Diklofenak (analog diklofenak bromo)[1]	1,04	-
Senyawa sejenis A Diklofenak	1,48	0,5
Analog diklofenak alkohol[1]	1,55	-
Analog diklofenak benzaldehida[1]	1,81	-
Cemaran tidak spesifik	-	0,5
Total cemaran[1]	-	1,5

[1] Cemaran yang berasal dari proses, tidak diperhitungkan dalam total cemaran. Abaikan puncak kurang dari 0,05%.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Perubahan

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

Larutan A Timbang saksama sejumlah *amonium asetat P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,7708 g per L. Atur pH hingga 5,3 dengan penambahan *asam asetat P*. Saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,2 µm.

Larutan B Gunakan *asetonitril P.*

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

Pengencer Campuran *asetonitril P*-air (50:50).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Natrium Diklofenak BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL. *[Catatan Lindungi larutan dari cahaya]*

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 50% volume labu, larutkan dengan sonikasi selama 20 menit pada suhu 40° dan tambahkan *Pengencer* sampai tanda. Saring menggunakan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,22 µm. Larutan mengandung diklofenak natrium lebih kurang 0,2 mg per mL. *[Catatan Lindungi larutan dari cahaya].*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm, untuk *Identifikasi B* gunakan detektor foto "*diode array*" 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%. *[Catatan Waktu retensi relatif sesuai Tabel].*

KEMENTERIAN KESEHATAN

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase diklofenak natrium, $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ 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 diklofenak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Diklofenak Natrium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar diklofenak natrium dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

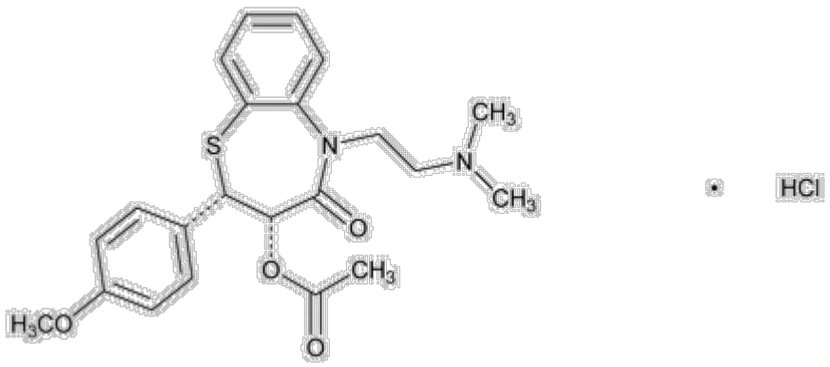
Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu ruang terkendali, terlindung dari kelembapan.

KEMENTERIAN KESEHATAN

DILTIAZEM HIDROKLORIDA

Diltiazem Hydrochloride



(2S,3S)-5-[2-(Dimetilamino)etil]-2-(4-metoksifenil)-4-okso-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il asetat monohidroklorida [33286-22-5]

$C_{22}H_{26}N_2O_4S{\cdot}HCl$ BM 450,98

Diltiazem Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{22}H_{26}N_2O_4S{\cdot}HCl$ dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur atau hablur kecil putih; tidak berbau; melebur pada suhu 210° disertai peruraian.

Kelarutan Mudah larut dalam kloroform, dalam metanol, dalam asam format dan dalam air; agak sukar larut dalam etanol mutlak; tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Diltiazem Hidroklorida BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, lakukan penanganan di tempat kering. *Desasetil Diltiazem Hidroklorida BPFI;* $C_{20}H_{24}N_2O_3S{\cdot}HCl$; 408.94.

Perubahan

Identifikasi

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

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

C. Memberikan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Perubahan

Rotasi optik <1081> Antara +110° dan +116°, dihitung terhadap zat kering; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 10 mg per mL dalam air.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%. Lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam.

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

Hilangkan persyaratan

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj.

Perubahan

Cemaran organik Desasetil diltiazem tidak lebih dari 0,5%, total cemaran termasuk desasetil diltiazem hidroklorida tidak lebih dari 1,0% dan tidak boleh ada satu puncak pun lebih besar dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

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

Larutan baku Gunakan *Larutan kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 10,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak. Hitung persentase desasetil diltiazem hidroklorida dalam zat yang digunakan 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 desasetil diltiazem dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Desasetil Diltiazem Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar diltiazem hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Hitung persentase masing-masing puncak cemaran, selain puncak utama dan puncak desasetil diltiazem dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

r_i adalah respons masing-masing puncak cemaran dalam *Larutan uji;* r_s adalah respons puncak desasetil diltiazem dalam *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Desasetil Diltiazem Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar diltiazem hidroklorida 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>.

Dapar Timbang saksama sejumlah *asam d-10-kamfersulfonat P*, larutkan dan encerkan dengan *natrium asetat 0,1 M* hingga kadar kebih kurang 1,16 g per L, atur pH hingga 6,2 dengan penambahan *natrium hidroksida 0,1 N*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P-metanol P* (50:25:25), saring dan awudarakan.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Diltiazem Hidroklorida BPFI* dan *Desasetil Diltiazem Hidroklorida BPFI* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar masing-masing 12 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Diltiazem Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,2 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,2 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,6 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak desasetil diltiazem dan diltiazem tidak kurang dari 3 dan jumlah lempeng teoritis puncak diltiazem tidak kurang dari 1200. Lakukan kromatogafi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respon puncak seperti tertera pada *Prosedur,* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif desasetil diltiazem dan diltiazem berturut turut lebih kurang 0,65 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 persentase diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4S{\cdot}HCl$ dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Diltiazem Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar diltiazem hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

SUSPENSI ORAL DOMPERIDON

Domperidone Suspension

Suspensi Oral Domperidon mengandung domperidon, $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding *Domperidon BPFI.*

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

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat untuk suspensi oral yang dikemas dalam wadah dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat untuk suspensi oral yang dikemas dalam wadah dosis ganda.

Perubahan

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

Pengencer Campuran *metanol P-dimetilformamida P* (1:1).

Larutan uji Pipet sejumlah suspensi oral yang baru dikocok setara dengan lebih kurang 5 mg domperidon ke dalam labu tentukur 100-mL. Dispersikan dengan 5 mL air dan 50 mL *Pengencer* dengan bantuan sonikasi selama lebih kurang 10 menit, sambil sesekali dikocok. Dinginkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Domperidon BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar 1 mg per mL. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 10,0 mL air dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-amonium asetat P* 0,5% (55:45), atur pH hingga 6,15 dengan penambahan *asam asetat glasial P*, saring dan awaudarakan.

Sistem kromatografi Kromatograf cair dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom baja tahan karat 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran

KEMENTERIAN KESEHATAN

partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efesiensi kolom tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase domperidon, $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$, dalam suspensi dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Domperidon BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar domperidon dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

TABLET DOMPERIDON

Domperidone Tablets

Tablet Domperidon mengandung domperidon maleat setara domperidon, $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding *Domperidon Maleat BPFI* Simpan dalam wadah aslinya, pada suhu antara 2° dan 8°, terlindung dari cahaya. *Droperidol BPFI;* $C_{22}H_{22}FN_3O_2$; 379,43.

Identifikasi

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

Pengencer Campuran *diklormetan P – metanol P* (1:1).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg domperidon, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Domperidon Maleat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,27 mg per mL.

Larutan A Timbang 1,36 g *natrium asetat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dalam 50 mL air, atur pH hingga 4,7 dengan penambahan *asam asetat encer P,* encerkan dengan air hingga tanda.

Fase gerak Buat campuran *Larutan A-metanol P-diklormetan P-etilasetat P* (5:18:23:54), saring dan awaudarakan.

Penampak bercak Gunakan *kalium iodobismutat LP*.

Penjerap Lempeng kromatografi *silika gel* F_{254} atau *silika gel 60* F_{254}

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng *penjerap*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang berisi *Fase gerak*. Biarkan fase gerak merambat hingga tidak kurang dari 15 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan *Fase gerak* menguap. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*: bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N*

Alat tipe 2*:* 50 rpm

Waktu: 45 menit

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Domperidon Maleat BPFI,* larutkan dan encerkan dalam *media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per mL.

Larutan uji Pipet 20 mL alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi.*

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$ yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 286 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q), $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

Perubahan

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

Pengencer Campuran *asam hidroklorida 0,01 N -metanol P* (1:1).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg domperidon, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, tambahkan *Pengencer* sampai tanda, sonikasi selama 20 menit. Saring melalui penyaring kaca *microfiber.*

Larutan pembanding 1 Pipet 1 mL *Larutan uji* masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL*,* encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet sejumlah larutan, tambahkan *Pengencer* dengan volume sama (1:1).

Larutan pembanding 2 Pipet 1 mL *Larutan pembanding 1* masukkan ke dalam labu tentukur 5-mL*,* encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Domperidon Maleat BPFI* dan *Droperidol BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,1 dan 0,15 mg per mL.

Larutan A Buat larutan *amonium asetat P* 0,5% b/v, saring dan awaudarakan.

Larutan B Gunakan *metanol P.*

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

Blangko Gunakan *Pengencer.*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom baja tahan karat 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* terdeaktivasi basa *"end-capped"* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Alirkan *metanol P* ke dalam kolom selama lebih kurang 30 menit, lalu lanjutkan dengan campuran *Larutan A-Larutan B* (70:30) selama lebih kurang 5 menit. Pertahankan suhu kolom pada suhu ruang. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (% v/v)	Larutan B (% v/v)	Keterangan
0-10	70→0	30→100	Gradien linier
10-12	0	100	Isokratik
12-14	0→70	100→30	Gradien linier
14-24	70	30	Ekuilibrasi ulang

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara dua puncak utama tidak kurang dari 2. *[Catatan Waktu retensi domperidon dan droperidol berturut-turut lebih kurang 6,5 dan 7 menit]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji, Larutan pembanding 1, Larutan pembanding 2* dan *Blangko* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak: Respons setiap puncak sekunder pada kromatogram *Larutan uji* tidak lebih dari respons puncak utama pada kromatogram *Larutan pembanding 1* (0,25%). Jumlah semua respons puncak sekunder pada kromatogram *Larutan uji* tidak lebih dari dua kali respons puncak utama pada kromatogram *Larutan pembanding 1* (0,5%). Abaikan puncak pada *Blangko*, puncak asam maleat di awal kromatogram, dan puncak dengan respons lebih kecil dari respons puncak pada kromatogram *Larutan pembanding 2* (0,05%).

Perubahan

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

Pengencer, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Cemaran organik.*

Larutan uji Timbang tidak kurang dari 10 tablet. Tambahkan sejumlah *metanol P,* sonikasi selama 20 menit, encerkan dengan *metanol P* hingga kadar domperidon 0,2 mg per mL, Saring melalui penyaring kaca *"microfiber"*. Pipet

KEMENTERIAN KESEHATAN

50 mL filtrat ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 1 mL *asam hidroklorida 0,1 N*, campur dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Domperidon Maleat BPFI,* larutkan, dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,127 mg per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase domperidon, $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{425{,}9}{542{,}0}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Domperidon Maleat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar domperidon dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket*; 425,9* dan *542,0* berturut-turut adalah bobot molekul domperidon dan domperidon maleat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kedap udara.

Tambahkan persyaratan

Penandaan Jumlah zat aktif dinyatakan dengan kesetaraan terhadap domperidon.

KEMENTERIAN KESEHATAN

TABLET ENALAPRIL MALEAT

Enalapril Maleate Tablets

Tablet Enalapril Maleat mengandung enalapril maleat, $C_{20}H_{28}N_2O_5.C_4H_4O_4$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Enalapril Maleat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Enalaprilat BPFI;* Untuk analisa kuantitatif, tetapkan kandungan air secara titrimetri pada saat akan digunakan, lakukan koreksi bobot terhadap kandungan air. Bahan bersifat higroskopis. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

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 *dapar fosfat pH 6,8*.

Alat tipe 2 : 50 rpm.

Waktu : 30 menit.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Enalapril Maleat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL. Jika perlu sonikasi. Pengenceran dilakukan sesuai pada *Tabel.*

Tabel

Kekuatan tablet (mg)	Volume *Larutan baku* (mL)	Ukuran labu tentukur (mL)
2,5	5	200
5	10	200
10	10	100
20	10	50
40	10	25

Larutan uji Saring sejumlah alikot menggunakan penyaring yang sesuai, encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar mendekati *Larutan baku.*

Prosedur Lakukan penetapan jumlah, $C_{20}H_{28}N_2O_5.C_4H_4O_4$, yang terlarut pada *Larutan baku* dan *Larutan uji* seperti tertera pada *Prosedur keseragaman kandungan* dalam *Keseragaman sediaan.*

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), $C_{20}H_{28}N_2O_5.C_4H_4O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Perubahan

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Dapar dan *Fase gerak* Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Enalapril Maleat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Dapar* hingga kadar 0,1 mg per mL.

Larutan uji Buat larutan 0,1 mg per mL enalapril maleat dalam *Dapar* dengan cara sebagai berikut. Timbang dan serbukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur, tambahkan sejumlah volume *Dapar* lebih kurang setengah dari volume nominal labu tentukur, sonikasi selama 15 menit dan kocok secara mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan *Dapar* sampai tanda, kocok dan sonikasi selama 15 menit. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 μm dan buang filtrat pertama.

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* dengan ukuran partikel 5 μm. Pertahankan suhu kolom pada 50° dan laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 300 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 2,0, faktor kapasitas, *k'*, tidak kurang dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% *[Catatan Faktor ikutan puncak enalapril dapat diminimumkan dengan pengaturan suhu kolom antara 45°-50° dan kenaikan pH komponen berair Fase gerak dari pH 2,2 menjadi pH 2,6; faktor kapasitas dapat dinaikkan dengan menurunkan jumlah asetonitril dalam Fase gerak.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 μL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase enalapril maleat, $C_{20}H_{28}N_2O_5.C_4H_4O_4$, dalam tablet yang digunakan, dengan rumus:

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

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

Perubahan

Cemaran organik Tidak lebih dari 5,0% jumlah semua senyawa sejenis termasuk enalaprilat dan enalapril diketopiperazin. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar, *Fase gerak*, *Larutan enalapril diketopiperazin, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem, Larutan uji,* dan *Sistem kromatografi* lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Enceran larutan baku Pipet 1 mL *Larutan baku* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Dapar* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku, Larutan uji, Enceran larutan baku* dan *Dapar* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak dalam larutan uji yang lebih besar dari 0,1% respons puncak enalapril, yang tidak teramati dalam *Dapar*. Hitung persentase enalaprilat anhidrat (sebagai enalapril maleat) dalam tablet yang digunakan, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{492{,}52}{348{,}39}\right)\times 100$$

r_i dan r_S berturut-turut adalah respons puncak enalaprilat dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Enalaprilat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar enalapril maleate dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *492,52* dan *348,39* berturut-turut adalah bobot molekul enalapril maleat dan enalaprilat anhidrat.

Hitung persentase enalapril diketopiperazin (sebagai enalapril maleat) dalam tablet yang digunakan, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{1}{1{,}25}\right)\left(\frac{492{,}52}{358{,}44}\right)\times 100$$

r_i adalah respons puncak enalapril diketopiperazin dalam *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak enalapril dalam *Enceran larutan baku*; C_S adalah kadar *Enalapril Maleate BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar enalapril maleate dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *1,25* adalah faktor respon relatif dari enalapril diketopiperazin; *492,52* dan *358,44* berturut-turut adalah bobot molekul enalapril maleat dan enalapril diketopiperazin.

Hitung persentase jumlah semua cemaran lain dalam tablet yang digunakan, dengan rumus:

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

jdih.kemkes.go.id

r_T adalah jumlah respons semua cemaran lain selain asam maleat, enalapril, enalaprilat dan enalapril diketopiperazin dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak enalapril maleat dari *Enceran larutan baku;* C_S adalah kadar *Enalapril Maleate BPFI* dalam mg per mL *Enceran larutan baku*; C_U adalah kadar enalapril maleate dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

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

Dapar Timbang lebih kurang 1,38 g *natrium fosfat monobasa P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dalam 800 mL air. Atur pH hinggá lebih kurang 2,2 dengan penambahan *asam fosfat P* dan encerkan dengan air sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-Dapar* (250:750), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan enalapril diketopiperazin Timbang lebih kurang 20 mg *Enalapril Maleat BPFI* dan masukkan hati-hati pada dasar gelas piala 100-mL hingga membentuk suatu gundukan. Letakkan gelas piala tersebut diatas lempeng pemanas pada lebih kurang setengah dari suhu maksimum lempeng pemanas dan panaskan selama lebih kurang 5-10 menit hingga meleleh. Angkat segera gelas piala dari pemanas dan biarkan hingga dingin *[Catatan Hindarkan pemanasan berlebihan untuk mencegah penguraian karena panas menyebabkan warna cokelat]*. Setelah dingin tambahkan 50 mL *asetonitril P* dan sonikasi selama beberapa menit hingga larut. Larutan ini mengandung enalapril diketopiperazin antara 0,2 - 0,4 mg per mL.

Larutan baku enalaprilat Timbang seksama sejumlah *Enalaprilat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20,0 mg *Enalapril Maleat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Pipet 0,5 mL *Larutan baku enalaprilat* ke dalam labu tentukur tersebut, dan tambahkan lebih kurang 50 mL *Dapar* hingga larut, jika perlu sonikasi. Encerkan dengan *Dapar* sampai tanda. Larutan ini mengandung lebih kurang 0,2 mg per mL *Enalapril Maleat BPFI* dan 0,002 mg per mL *Enalaprilat BPFI* dalam *Dapar*.

Larutan kesesuaian sistem Pipet 0,5 mL *Larutan enalapril diketopiperazin* ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *Larutan baku* sampai tanda.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari dari 10 tablet ke dalam labu tentukur, tambahkan sejumlah volume *Dapar* lebih kurang setengah dari volume nominal labu tentukur, sonikasi selama 15 menit dan kocok secara mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan *Dapar* sampai tanda, kocok dan sonikasi selama 15 menit. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 μm atau lebih kecil dan buang filtrat pertama. Larutan ini mengandung enalapril maleat 0,2 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi yang dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 μm. Pertahankan suhu kolom pada 50° dan laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; efisiensi kolom untuk enalaprilat, enalapril dan enalapril diketopiperazin berturut-turut tidak kurang dari 1000, 300 dan 2500 lempeng teoritis; faktor ikutan enalapril tidak lebih dari 2,0; resolusi, *R,* antara puncak asam maleat dan enalaprilat, antara puncak enalaprilat dan enalapril, antara puncak enalapril dan enalapril diketopiperazin masing-masing tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif enalapril pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% dan respons puncak enalaprilat tidak lebih dari 5%. *[Catatan waktu retensi relatif asam maleat, enalaprilat, enalapril dan enalapril diketopiperazin berturut-turut lebih kurang 0,3; 0,5; 1,0 dan 1,5. Respons puncak hasil penguraian enalapril diketopiperazin karena panas (jika ada, waktu retensi relatifnya lebih kurang 1,2) tidak lebih besar dari 15% respons enalapril diketopiperazin]*;

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 enalapril maleat $C_{20}H_{28}N_2O_5.C_4H_4O_4$ dalam tiap tablet yang digunakan, dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Enalapril Maleate BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar enalapril maleate dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KEMENTERIAN KESEHATAN

KAPSUL FENOFIBRAT

Fenofibrate Capsules

Kapsul Fenofibrat mengandung fenofibrat, $C_{20}H_{21}ClO_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Fenofibrat BPFI;* Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis B Fenofibrat BPFI*; $C_{17}H_{15}ClO_4$; 318,75.

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>

UJI 1

Media disolusi: 1000 mL *natrium lauril sulfat 0,1 M*, awaudarakan.

Alat tipe 2: 120 rpm dengan *sinker.*

Waktu: 180 menit.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 7,5 mg *Fenofibrat BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur 20-mL, larutkan dan encerkan dengan etanol sampai tanda. Pipet 2 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Kadar larutan baku lebih kurang 0,015 mg per mL.

Larutan uji Pipet 10 mL alikot, saring melalui penyaring dengan porositas 10 µm. Encerkan alikot dengan *Media disolusi* hingga kadar mendekati *Larutan baku.*

Prosedur Lakukan penetapan jumlah, $C_{20}H_{21}ClO_4$, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 286 nm dengan *Media disolusi* sebagai blangko.

Toleransi Dalam waktu 180 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q), $C_{20}H_{21}ClO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

KEMENTERIAN KESEHATAN

UJI 2

Media disolusi: 1000 mL *natrium lauril sulfat 0,05 M*, awaudarakan.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 40 menit.

Lakukan penetapan jumlah, $C_{20}H_{21}ClO_4$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenofibrat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang (0,001 x *L)* mg per mL. *L* adalah jumlah fenofibrat dalam mg per kapsul seperti tertera pada etiket.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring PVDF dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 285 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak utama tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL untuk kapsul mengandung 67 mg; lebih kurang 5 µL untuk kapsul mengandung 134 mg atau 200 mg) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase, $C_{20}H_{21}ClO_4$, yang terlarut dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Fenofibrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume *Media disolusi,* 1000 mL dan *L* adalah jumlah fenofibrat dalam mg per kapsul seperti yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 40 menit harus larut tidak kurang dari 70% *(Q)*, $C_{20}H_{21}ClO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 3

Media disolusi: 900 mL *Dapar fosfat pH 6,8 ± 0,1* mengandung *pankreatin P* 0,1% dan *polisorbat 80 P* 2%. Awaudarakan dengan hampa udara.

Alat tipe 2: 75 rpm dengan *sinker*.

Waktu: 120 menit.

jdih.kemkes.go.id

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenofibrat BPFI,* gunakan *metanol P* dengan volume tidak lebih dari 10% volume labu untuk melarutkan fenofibrat dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang (*L/ 1000)* mg per mL. *L* adalah jumlah fenofibrat dalam mg per kapsul seperti yang tertera pada etiket.

Larutan uji Pipet 20 mL alikot, saring melalui penyaring PVDF dengan porositas 0,45 µm. Buang 2 mL fitrat pertama.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah, $C_{20}H_{21}ClO_4$, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 288 nm dengan menggunakan *flow cell* 0,1-cm dan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung persentase, $C_{20}H_{21}ClO_4$, yang terlarut dengan rumus:

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

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Fenofibrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah jumlah fenofibrat dalam mg per kapsul seperti yang tertera pada etiket, dan *V* adalah volume *Media disolusi*, 900 mL.

Toleransi Dalam waktu 120 menit harus larut tidak kurang dari 80% *(Q)*, $C_{20}H_{21}ClO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 4

*Media disolusi:*1000 mL *natrium lauril sulfat P* 0,72%, awaudarakan.

Alat tipe 2: 75 rpm dengan *sinker three prong*.

Waktu: 30 menit.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenofibrat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang *L*/ 10 mg per mL. *L* adalah jumlah fenofibrat dalam mg per kapsul seperti yang tertera pada etiket. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring PVDF dengan porositas 0,45 µm. Jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah, $C_{20}H_{21}ClO_4$, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 290 nm dengan menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung persentase, $C_{20}H_{21}ClO_4$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right) \times D \times V \times 100$$

KEMENTERIAN KESEHATAN

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Fenofibrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah jumlah fenofibrat dalam mg per kapsul seperti yang tertera pada etiket*; D* adalah faktor pengenceran *Larutan uji,* dan *V* adalah volume *Media disolusi*, 1000 mL.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q). $C_{20}H_{21}ClO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 5

*Media disolusi:*1000 mL *natrium lauril sulfat 0,05 M*, awaudarakan.

Alat tipe 2: 75 rpm dengan *helix sinker* atau *hose clamp sinker*.

Waktu: 30 menit untuk kapsul 67 mg, 134 mg, dan 200 mg; 40 menit untuk kapsul 43 mg dan 130 mg.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Fenofibrat BPFI,* masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, gunakan *metanol P* dengan volume lebih kurang 6% volume labu untuk melarutkan. Encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang seperti tertera pada *Tabel*.

Tabel

Kekuatan fenofibrat (mg)	Kadar *Larutan baku* (mg per mL)
67	0,065
130 dan 134	0,13
200	0,2
43	0,045

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm. Buang 3 mL filtrat pertama.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah, $C_{20}H_{21}ClO_4$, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 291 nm, dalam *flow cell* 0,1-cm dan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung persentase, $C_{20}H_{21}ClO_4$, yang terlarut dengan rumus:

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

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Fenofibrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah jumlah fenofibrat dalam mg per kapsul seperti yang tertera pada etiket*;* dan *V* adalah volume *Media disolusi*, 1000 mL.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), $C_{20}H_{21}ClO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 6

Media disolusi: 1000 mL *natrium lauril sulfat 0,025 M*, awaudarakan.

Alat tipe 2: 75 rpm dengan *sinker* yang sesuai.

Waktu: 20 menit.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Fenofibrat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per mL. Jika perlu, lakukan sonikasi.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 12,5 µg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm. Buang beberapa mL filtrat pertama. Encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang seperti tertera pada *Tabel.*

Tabel

Kekuatan fenofibrat (mg)	Kadar *Larutan uji* (µg per mL)
30	12,0
90	13,5

Prosedur Lakukan penetapan jumlah, $C_{20}H_{21}ClO_4$, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 290 nm dan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung persentase, $C_{20}H_{21}ClO_4$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right) \times D \times V \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Fenofibrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah jumlah fenofibrat dalam mg per kapsul seperti yang tertera pada etiket*; D* adalah faktor pengenceran *Larutan uji,* dan *V* adalah volume *Media disolusi*, 1000 mL.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), $C_{20}H_{21}ClO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 7 Sesuai digunakan untuk kapsul dengan kandungan 200 mg fenofibrat seperti yang tertera pada etiket.

Media disolusi: 1000 mL *natrium lauril sulfat 0,05 M*, awaudarakan.

Alat tipe 2: 75 rpm, dengan *sinker* yang sesuai.

Waktu: 60 menit.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Lakukan penetapan jumlah, $C_{20}H_{21}ClO_4$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A, Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Disolusi Uji 2*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenofibrat BPFI,* masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, gunakan *metanol P* dengan volume lebih kurang 2% volume labu, dan sonikasi. Encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring PVDF dengan porositas 0,45 µm. Buang beberapa mL filtrat pertama.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL untuk kapsul mengandung 67 mg; lebih kurang 5 µL untuk kapsul mengandung 134 mg atau 200 mg) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tidak kurang dari 2 kali waktu retensi fenofibrat, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase, $C_{20}H_{21}ClO_4$, yang terlarut dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Fenofibrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; V adalah volume *Media disolusi*, 1000 mL, dan L adalah jumlah fenofibrat dalam mg per kapsul seperti yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), $C_{20}H_{21}ClO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 8

Media disolusi: 1000 mL *natrium lauril sulfat 0,05 M*, awaudarakan.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 60 menit.

Lakukan penetapan jumlah, $C_{20}H_{21}ClO_4$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Dapar Timbang saksama sejumlah *kalium fosfat monobasa P,* larutkan dan encerkan dalam air hingga kadar lebih kurang 136 mg per L. Atur pH hingga 2,9 ± 0,05 dengan penambahan larutan asam fosfat (1:10,v/v).

Fase gerak Campuran *metanol P-Dapar* (80:20)

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenofibrat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang (L/1000) mg per mL, jika

KEMENTERIAN KESEHATAN

perlu sonikasi. *L* adalah jumlah fenofibrat dalam mg per kapsul seperti tertera pada etiket.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring PVDF dengan porositas 0,45 µm. Buang beberapa mL filtrat pertama

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 285 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak utama tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL untuk kapsul mengandung 67 mg; lebih kurang 5 µL untuk kapsul mengandung 134 mg atau 200 mg) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tidak kurang dari 1,5 kali waktu retensi fenofibrat, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase, $C_{20}H_{21}ClO_4$, yang terlarut dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Fenofibrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume *Media disolusi*, 1000 mL, dan *L* adalah jumlah fenofibrat dalam mg per kapsul seperti yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), $C_{20}H_{21}ClO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Prosedur keseragaman kandungan

Larutan A, Fase gerak, Larutan baku, Sistem kromatografi dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji persediaan Masukkan 1 kapsul ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Larutan A* lebih kurang 10 - 20% volume labu, dan aduk selama 20 menit untuk menghancurkan kapsul. Tambahkan *metanol P* lebih kurang 80% dari volume labu, sonikasi selama 10 menit, aduk selama 15 menit. Encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL – 0,7 mg per mL berdasarakan jumlah yang tertera pada etiket.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 60 – 70 µg per mL. Saring larutan melalui penyaring PVDF dengan porositas 0,45 µm. Buang 5 mL filtrat pertama.

Perubahan

Cemaran organik *[Catatan Untuk kapsul yang pada etiket tertera memenuhi syarat Disolusi Uji 3, gunakan Larutan uji 2. Untuk sediaan lain, gunakan Larutan uji 1.]* Senyawa sejenis B fenofibrat tidak lebih dari 0,5%; cemaran lain tidak spesifik tidak lebih dari 0,2%, dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Larutkan sejumlah *kalium fosfat monobasa P* dalam air hingga kadar lebih kurang 136 mg per L. Atur pH hingga 2,9 ± 0,05 dengan penambahan larutan *asam fosfat P* (1 dalam 10).

Fase gerak Buat campuran *metanol P-Larutan A* (4:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Fenofibrat BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Fenofibrat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,67 mg per mL dan 3,35 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenofibrat BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Fenofibrat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 3,35 µg per mL.

Larutan sensitivitas Pipet sejumlah volume *Larutan baku,* encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar *Fenofibrat BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Fenofibrat BPFI* masing-masing lebih kurang 0,67 µg per mL.

Larutan uji 1 Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan semua isi kapsul. Bersihkan dan timbang saksama cangkang kapsul. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 67 mg fenofibrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 80 mL *Fase gerak*, sonikasi selama 10 menit dan aduk selama 15 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring larutan melalui penyaring PVDF dengan porositas 0,45 µm. Buang 5 mL filtrat pertama. Kadar larutan lebih kurang 0,67 mg per mL.

Larutan uji 2 (*Untuk kapsul yang pada etiket tertera memenuhi syarat Disolusi Uji 3)* Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan semua isi kapsul. Bersihkan dan timbang saksama cangkang kapsul. Hitung bobot rata-

KEMENTERIAN KESEHATAN

rata isi kapsul. Campur isi kapsul dan lelehkan dalam oven pada suhu 80° selama tidak kurang dari 30 menit dan homogenisasi. Biarkan zat memadat. Timbang saksama sejumlah padatan zat setara dengan lebih kurang 67 mg fenofibrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 30 mL *metanol P* dengan bantuan pengocok mekanik selama tidak kurang dari 4 jam. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring larutan melalui penyaring PVDF dengan porositas 0,45 µm. Buang 1 - 2 mL filtrat pertama. Kadar larutan lebih kurang 0,67 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 285 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara fenofibrat dan senyawa sejenis B fenofibrat tidak kurang dari 3,0 dan faktor ikutan senyawa sejenis B fenofibrat tidak lebih dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan "*signal to noise*" tidak kurang dari 10 untuk puncak fenofibrat.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tidak kurang dari 3 kali waktu retensi fenofibrat, dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis B fenofibrat dalam kapsul 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 B fenofibrat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis B Fenofibrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar fenofibrat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Hitung persentase cemaran lain dalam kapsul dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran tidak spesifik dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak fenofibrat dari *Larutan baku;* C_S adalah kadar

jdih.kemkes.go.id

Fenofibrat BPFI dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar fenofibrat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Penetapan kadar *[Catatan Untuk kapsul yang pada etiket tertera memenuhi syarat Disolusi Uji 3 gunakan Larutan uji persediaan 2. Untuk sediaan lain gunakan Larutan uji persediaan 1.]* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Timbang saksama sejumlah *kalium fosfat monobasa P,* larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 136 mg per L. Atur pH hingga 2,9 ± 0,05 dengan penambahan larutan *asam fosfat P* (1 dalam 10).

Fase gerak Buat campuran *metanol P–Larutan A* (4:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fenofibrat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 67 µg per mL.

Larutan uji persediaan 1 Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan semua isi kapsul. Bersihkan dan timbang saksama cangkang kapsul. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 67 mg fenofibrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 80 mL *Fase gerak* dan sonikasi selama 10 menit dan aduk selama 15 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji persediaan 2 (*untuk kapsul yang pada etiket tertera memenuhi syarat disolusi Uji 3)* Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan semua isi kapsul. Bersihkan dan timbang saksama cangkang kapsul. Hitung bobot rata-rata isi kapsul. Campur isi kapsul dan lelehkan dalam oven pada suhu 80° selama tidak kurang dari 30 menit dan homogenisasi. Biarkan sampel memadat. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 67 mg fenofibrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 30 mL *metanol P* dengan bantuan pengocok mekanik selama tidak kurang dari 4 jam. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan 1* atau *Larutan uji persediaan 2*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 67 µg per mL. Saring larutan melalui penyaring PVDF dengan porositas 0,45 µm. Buang 5 mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 285 nm. Untuk *Uji Identifkasi B* gunakan detektor *diode array* dengan panjang

KEMENTERIAN KESEHATAN

gelombang antara 200 dan 400 nm. Kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak utama tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tidak kurang dari 1,5 kali waktu retensi fenofibrat dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase fenofibrat, $C_{20}H_{21}ClO_4$, dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Fenofibrat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar fenofibrat dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

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

Penandaan Jika terdapat lebih dari satu uji disolusi, maka etiket mencantumkan uji disolusi yang digunakan apabila *Uji 1* tidak digunakan.

KEMENTERIAN KESEHATAN

INJEKSI FENTANIL SITRAT

Fentanyl Citrate Injection

Injeksi Fentanil Sitrat adalah larutan steril Fentanil Sitrat dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung Fentanil, $C_{22}H_{28}N_2O$, sebagai sitrat tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Fentanil Sitrat BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, pada 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.

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

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 50,0 unit *Endotoksin FI* per mg.

pH <1071> Antara 4,0 dan 7,5.

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

Perubahan

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

Fase gerak Buat campuran 4 bagian enceran *amonium asetat P* (1 dalam 100) dan 6 bagian campuran *metanol P-asetonitril P-asam asetat glasial P* (400:200:0,6). Atur pH hingga 6,6 ± 0,1 dengan penambahan tetes demi tetes *asam asetat glasial P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931> untuk memperoleh waktu retensi puncak fentanil lebih kurang 5 menit.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Fentanil Sitrat BPFI,* larutkan dan encerkan dalam air, hingga kadar lebih kurang 80 μg per mL.

Larutan uji Jika perlu, encerkan sejumlah volume injeksi dengan air hingga kadar fentanil lebih kurang 50 μg per mL.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 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* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyutikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg fentanil, $C_{22}H_{28}N_2O$, tiap mL injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{336{,}48}{528{,}60}\right)C \times D$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Fentanil Sitrat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku; D* adalah faktor pengenceran yang digunakan untuk memperoleh *Larutan uji*; *336,48* dan *528,60* berturut-turut adalah bobot molekul fentanil dan fentanil sitrat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I dan terlindung dari cahaya.

KEMENTERIAN KESEHATAN

KAPSUL GABAPENTIN

Gabapentin Capsule

Kapsul gabapentin mengandung gabapentin, $C_9H_{17}NO_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Gabapentin BPFI*, tidak boleh dikeringkan, simpan pada lemari pendingin dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Gabapentin BPFI*; $C_9H_{15}NO$;153,22.

Identifikasi

A. Keluarkan isi tidak kurang dari 10 kapsul dan haluskan. Timbang sejumlah isi kapsul setara dengan 2 mg gabapentin, dispersikan dengan 200 mg *kalium bromida P*. Spektrum serapan inframerah zat yang telah didispersikan, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Gabapentin BPFI.*

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

Perubahan

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam klorida 0,06 N* yang dibuat dengan menambahkan 51 mL *asam hidroklorida P* ke dalam 10 L air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 20 menit.

Lakukan penetapan jumlah $C_9H_{17}NO_2$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Gabapentin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar 0,0011*L* mg per mL, *L* adalah jumlah gabapentin dalam mg per kapsul seperti yang tertera pada etiket.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot yang telah disaring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti

KEMENTERIAN KESEHATAN

tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 7000 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, rekam kromatogram, ukur respons puncak utama. Hitung persentase gabapentin, $C_9H_{17}NO_2$, yang terlarut dengan rumus:

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

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

Toleransi Dalam waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_9H_{17}NO_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Perubahan

Cemaran organik Senyawa sejenis A Gabapentin tidak lebih dari 0,4%, masing-masing cemaran tidak spesifik tidak lebih dari 0,1% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi,* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan A Larutkan 1,2 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 940 mL air. Atur pH hingga 6,9 dengan penambahan *kalium hidroksida 5 N*, tambahkan 60 mL *asetonitril P*, saring dan awaudarakan.

Larutan B Larutkan 1,2 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 700 mL air. Atur pH hingga 6,9 dengan penambahan *kalium hidroksida 5 N*, tambahkan 300 mL *asetonitril P*, saring dan awaudarakan.

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Gabapentin BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Gabapentin BPFI*, larutkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,04 mg per mL.

Larutan uji Timbang tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan isi semua kapsul dan campur, bersihkan cangkang kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul

KEMENTERIAN KESEHATAN

setara dengan lebih kurang 500 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai dan larutkan dengan *Pengencer*, jika perlu sonikasi lebih kurang 30 detik. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda hingga kadar lebih kurang 20 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
4,0	100	0
45,0	0	100
45,1	100	0
50,0	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak gabapentin tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif gabapentin dan senyawa sejenis gabapentin A pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A gabapentin 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 A gabapentin yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis A Gabapentin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar gabapentin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Hitung persentase produk degradasi lainnya, relatif terhadap gabapentin dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak setiap produk degradasi lainnya dalam *Larutan uji* dan r_S adalah respons puncak gabapentin dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Gabapentin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar gabapentin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

KEMENTERIAN KESEHATAN

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

Pengencer Larutkan 1,2 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 mL air. Atur pH hingga 6,9 dengan penambahan *kalium hidroksida 5 N*.

Fase gerak Larutkan 1,2 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 940 mL air. Atur pH hingga 6,9 dengan penambahan *kalium hidroksida 5 N*, tambahkan 60 mL *asetonitril P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Gabapentin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 4,0 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan haluskan isi tidak kurang dari 20 kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 100 mg gabapentin, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dalam *Pengencer* hingga kadar 4,0 mg per mL, jika perlu sonikasi lebih kurang 60 detik.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 7000 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase gabapentin, $C_9H_{17}NO_2$ dari yang tertera pada etiket, dalam serbuk kapsul dengan rumus:

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

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

Perubahan

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

TABLET KAPTOPRIL

Captopril Tablets

Tablet Kaptopril mengandung kaptopril**,** $C_9H_{15}NO_3S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Kaptopril BPFI,* Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Kaptopril Disulfida BPFI;* $C_{18}H_{28}N_2O_6S_2$; 432,55.

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 diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Perubahan

Disolusi <1231> *[Catatan Media disolusi diawaudarakan secara sempurna untuk mengurangi paparan udara terhadap kaptopril dan segera lakukan analisa.]*

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,01 N.*

Alat tipe 1: 50 rpm.

Waktu: 20 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah kaptopril, $C_9H_{15}NO_3S$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Kaptopril BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 205 nm. Hitung persentase kaptopril, $C_9H_{15}NO_3S$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right) \times D \times V \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Kaptopril BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *L* adalah jumlah dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket; *D* adalah faktor pengenceran *Larutan uji,* jika ada*; V* adalah volume *Media disolusi*, 900 mL.

Toleransi Dalam waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), $C_9H_{15}NO_3S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Perubahan

Kaptopril disulfida Tidak lebih dari 3,0%. *[Catatan Lindungi larutan dari paparan udara. Gunakan larutan tidak lebih dari 8 jam setelah pembuatan.]* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan kesesuaian sistem Gunakan *Larutan baku* seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kaptopril Disulfida BPFI,* larutkan dan encerkan dalam *Fase gerak* hingga kadar 0,05 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 25 mg kaptopril, masukkan dalam tabung sentrifuga yang sesuai. Tambahkan 25 mL *Fase gerak*, sonikasi selama 15 menit dan sentrifus. Gunakan beningan sebagai *Larutan uji.* Larutan ini mengandung 1 mg per mL kaptopril.

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 kaptopril dan kaptopril disulfida tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif kaptopril dan kaptopril disulfida berturut-turut adalah 0,5 dan 1,0]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase kaptopril disulfida 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 kaptopril disulfida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Kaptopril Disulfida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar kaptopril dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Penetapan kadar *[Catatan Lindungi larutan dari paparan udara. Persiapan dan pengujian tidak lebih dari 8 jam.]* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Fase gerak Buat campuran 550 mL *metanol P* dan 450 mL air yang mengandung 0,50 mL *asam fosfat P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Kaptopril BPFI* dan *Kaptopril Disulfida BPFI,* larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 1 mg per mL dan 0,05 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Fase gerak* lebih kurang 50% volume labu dan sonikasi selama 15 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, kocok secara mekanik selama 15 menit dan saring. Jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar kaptopril lebih kurang 1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm. Untuk *Uji Identifkasi B* gunakan detektor "*dioda array*" dengan panjang gelombang antara 190 dan 400 nm. Ukuran kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara kaptopril dan kaptopril disulfida tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk puncak kaptopril dan kaptopril disulfida tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif kaptopril dan kaptopril disulfida berturut-turut adalah 0,5 dan 1,0]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase kaptopril, $C_9H_{15}NO_3S$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus :

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

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

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat. Simpan dalam suhu ruang terkendali.

KEMENTERIAN KESEHATAN

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.

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.]*

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.

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.

KEMENTERIAN KESEHATAN

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 A* 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].*

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 cemaran 2 pada *Larutan uji* berdasarkan kromatogram dari *Larutan kesesuaian sistem* dan kromatogram yang diberikan dari *Cemaran Ketokonazol BPFI,* kalikan respons puncak dengan 1,5 sebagai faktor koreksi. 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%).

KEMENTERIAN KESEHATAN

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°]*

Fase gerak, 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 *Pengencer* 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:

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

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.

KEMENTERIAN KESEHATAN

LAKTOSA MONOHIDRAT

Lactose Monohydrate

Laktosa [63-42-3]

$C_{12}H_{24}O_{12}$ BM 360,31

Laktosa Monohidrat merupakan monohidrat dari *O*-β-D-galaktopiranosil-(1→4)-α-D-glukopiranosa. *[Catatan Laktosa monohidrat dapat dimodifikasi sesuai dengan sifat fisikanya. Dapat mengandung laktosa amorf dalam jumlah bervariasi].*

Pemerian Serbuk putih, mengalir bebas.

Kelarutan Mudah larut dalam air secara perlahan-lahan; praktis tidak larut dalam etanol.

Baku pembanding *Laktosa Monohidrat BPFI*; untuk uji identifikasi lakukan pengeringan pada suhu 80° selama 2 jam. Untuk pengujian kuantitatif, lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada saat digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Sukrosa BPFI;* jangan dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Fruktosa BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 70° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Dekstrosa BPFI;* bentuk anhidrat dari dekstrosa, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 16 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Kejernihan dan warna larutan Larutan 1 g zat dalam 10 mL air mendidih: larutan jernih dan hampir tidak berwarna. Ukur serapan larutan pada panjang gelombang 400 nm. Serapan dibagi tinggi puncak dalam cm tidak lebih dari 0,04.

Perubahan

Identifikasi

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

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

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

Fase gerak Buat larutan yang terdiri dari campuran *etilen diklorida P-asam asetat glasial P-metanol P*-air (50:25:15:10).

Pengencer Campuran *metanol P*-air (3:2).

Penampak bercak Timbang saksama sejumlah *timol P*, larutkan dan encerkan dengan campuran *etanol P-asam sulfat P* (19:1) hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL.

Larutan baku A Buat larutan *Laktosa Monohidrat BPFI* dalam *Pengencer* dengan kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan baku B Buat larutan *Dekstrosa BPFI, Laktosa Monohidrat BPFI, Fruktosa BPFI* dan *Sukrosa BPFI* dalam *Pengencer* masing-masing dengan kadar lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Masukkan lebih kurang 25 mg zat ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Prosedur Secara terpisah masing-masing totolkan 2 µL *Larutan baku A, Larutan baku B* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi yang dilapisi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* selama lebih kurang 1 jam sebelum digunakan. Biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, keringkan dalam aliran udara hangat dan elusi kembali lempeng dalam *Fase gerak* baru. Angkat lempeng, keringkan dalam aliran udara hangat. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*. Panaskan lempeng pada suhu 130° selama 10 menit: bercak utama dan harga R_f dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku A*. Uji tidak absah kecuali kromatogram dari *Larutan baku B* menunjukkan empat bercak yang terlihat jelas, abaikan bercak pada titik penotolan.

Rotasi jenis <1081> Antara +54,4° dan +55,9°; dihitung terhadap zat anhidrat, lakukan penetapan pada suhu 20°. Larutkan 10 g zat dalam 80 mL air dengan pemanasan hingga 50°. Biarkan dingin, tambahkan 0,2 mL amonium *hidroksida 6 N*. Diamkan selama 30 menit, encerkan dengan air hingga 100 mL.

Perubahan

Uji penghitungan mikroba <52> dan **Uji mikroba spesifik <53>** Angka mikroba aerob total tidak lebih dari 100 per g; angka jamur dan ragi total tidak lebih dari 50 per g dan tidak boleh mengandung *Escherichia coli.*

KEMENTERIAN KESEHATAN

Keasaman-kebasaan Larutkan 6 g zat dalam 25 mL *air bebas karbon dioksida P* dengan pemanasan, dinginkan dan tambahkan 0,3 mL *fenolftalein LP*: larutan tidak berwarna, tambahkan *natrium hidroksida 0,1 N*: diperlukan tidak lebih dari 0,4 mL hingga terjadi warna merah.

Air <1031> *Metode I* Antara 4,5% dan 5,5%; untuk pengujian sediaan yang mengandung laktosa monohidrat, gunakan campuran *metanol P-formamida P* (2:1).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5% untuk bentuk monohidrat dan tidak lebih dari 1,0% untuk bentuk modifikasi monohidrat; lakukan pengeringan pada suhu 80° selama 2 jam.

Perubahan

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan pemijaran pada suhu 600°±50°.

Hilangkan persyaratan

Logam berat <371> Tidak lebih dari 5 bpj; larutkan 4 g zat dalam 20 mL air hangat, tambahkan 1 mL *asam hidroklorida 0,1 N*, encerkan dengan air hingga 25 mL.

Perubahan

Protein dan cemaran yang menyerap cahaya Ukur serapan cahaya larutan 1% (b/v) pada rentang 210 nm sampai 300 nm. Serapan dibagi panjang sel dalam cm tidak lebih dari 0,25 pada rentang 210 nm sampai 220 nm dan tidak lebih dari 0,07 pada rentang 270 nm sampai 300 nm.

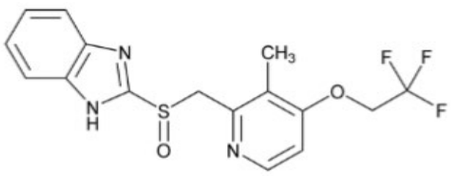
Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jika pada etiket dinyatakan distribusi ukuran partikel, hal tersebut juga menunjukkan nilai rentang masing-masing untuk d_{10}, d_{50} dan d_{90}. Untuk laktosa monohidrat yang dimodifikasi, pada etiket harus dicantumkan metode modifikasi.

KEMENTERIAN KESEHATAN

LANSOPRAZOL

Lansoprazole



2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoksi)-2-piridil] metil]sulfinil]benzimidazol [103577-45-3]

$C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$ BM 369,36

Lansoprazol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$.

Pemerian Serbuk putih sampai putih kecokelatan.

Perubahan

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam dimetilformamida. Melebur pada suhu 166° disertai peruraian.

Perubahan

Baku Pembanding *Lansoprazol BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis A Lansoprazol;* $C_{16}H_{14}F_3N_3O_3S$, 385,36. *Senyawa Sejenis B Lansoprazol BPFI;* $C_{16}H_{14}F_3N_3OS.H_2O$, 371,38.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama dengan *Lansoprazol BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per mL dalam *metanol P* menunjukkan serapan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Lansoprazol BPFI.*

Air <1031> *Metode Ia* Tidak lebih dari 0,1%, lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat dengan 50 mL campuran *piridin dehidrat-etilen glikol P* (9:1 hingga 8:2) sebagai pelarut.

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

Perubahan

Cemaran organik *[Catatan Simpan dan suntikkan larutan lansoprazol pada suhu dibawah 5° menggunakan auto sampler yang telah didinginkan. Larutan stabil selama 24 jam pada suhu penyimpanan 5°.]* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan A Gunakan Air.

Larutan B Buat campuran *asetonitril P*-air-*trietilamina P* (160:40:1). Atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Pengencer Campuran *metanol P-natrium hidroksida 0,1 N* (1:3).

Larutan blangko Campuran *metanol P-Pengencer* (1:9).

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

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Lansoprazol BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Lansoprazol BPFI*, larutkan dan encerkan dalam *metanol P* hingga kadar masing-masing lebih kurang 25 µg per mL. Pipet 1 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lansoprazol BPFI* dan *Senyawa Sejenis B Lansoprazol BPFI,* larutkan dan encerkan dalam *metanol P*. hingga kadar masing-masing lebih kurang 25 µg per mL. Pipet 1 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan Uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per mL. Pipet 1 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 10-mL dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 285 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 0,8 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	90	10
40	20	80
50	20	80
51	90	10
60	90	10

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara lansoprazol dan senyawa sejenis A lansoprazol tidak kurang dari 6; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3%.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 40 µL) *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Blangko* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, perhatikan puncak lansoprazol dan cemaran seperti pada *Tabel*. Ukur respons puncak utama, tidak termasuk puncak yang diperoleh dari *Blangko*. Hitung persentase senyawa sejenis B lansoprazol dalam zat dengan rumus:

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

r_u dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis B lansoprazol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis B Lansoprazol BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar lansoprazol dalam µg per mL *Larutan uji.* Hitung persentase lansoprazol *N*-oksida, lansoprazol sulfone dan cemaran individual lainnya dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak lansoprazol dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Lansoprazol BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar lansoprazol dalam µg per mL *Larutan uji; F* adalah faktor respon relatif untuk masing-masing cemaran seperti tertera pada *Tabel*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel.*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respon relatif	Batas (%)
Lansoprazol N-oksida	0,8	1,3	0,1
Lansoprazol	1,0	-	-
Senyawa Sejenis A Lansoprazol	1,1	0,82	0,4
Senyawa Sejenis B Lansoprazol	1,2	-	0,1
Cemaran individu lain	-	1,00	0,1
Total cemaran	-	-	0,6

Abaikan puncak cemaran kurang dari 0,05%.

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

Pengencer Campuran *asetonitril P*-air-*trietilamin P* (40:60:1), dan atur pH hingga 10,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Campuran *asetonitril P*-air-*trietilamin P* (40:60:1). Atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *asam fosfat P*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *Lansoprazol BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Lansoprazol BPFI* dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Lansoprazol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

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

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 285 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 μm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara lansoprazol dan senyawa sejenis A lansoprazol tidak kurang dari 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 Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase lansoprazol, $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

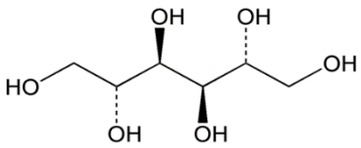
r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Lansoprazol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar lansoprazol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Pada suhu ruang, terlindung dari panas berlebih.

KEMENTERIAN KESEHATAN

MANITOL

Mannitol



D-Manitol [69-65-8]

$C_6H_{14}O_6$ BM 182,17

Manitol mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_6H_{14}O_6$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih atau granul mengalir bebas; tidak berbau; rasa manis.

Kelarutan Mudah larut dalam air, larut dalam larutan alkali; sukar larut dalam piridin; sangat sukar larut dalam alkohol; dan praktis tidak larut dalam eter.

Baku pembanding *Manitol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusi semua isi, 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 didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Manitol BPFI.* Jika spektrum yang diperoleh menunjukkan perbedaan, lakukan perlakuan terhadap *Manitol BPFI* dan *Zat uji* sebagai berikut, sebelum melakukan kembali pengujian spektrum serapan inframerah:

Manitol BPFI Larutkan 25 mg *Manitol BPFI* dalam 0,25 mL air tanpa pemanasan. Larutan jernih. Uapkan hingga kering dengan pemanasan menggunakan *"microwave oven"* 600 – 700 W selama 20 menit, atau panaskan dalam oven pada suhu 100° selama 1 jam, lakukan pengeringan secara bertahap dalam hampa udara hingga diperoleh residu kering putih, tidak lengket atau serbuk kekuningan.

Zat uji Larutkan 25 mg zat dalam 0,25 mL air tanpa pemanasan. Larutan jernih. Uapkan hingga kering dengan pemanasan menggunakan *"microwave*

KEMENTERIAN KESEHATAN

oven" 600 – 700 W selama 20 menit, atau panaskan dalam oven pada suhu 100° selama 1 jam, lakukan pengeringan secara bertahap dalam hampa udara hingga diperoleh residu kering putih, tidak lengket atau serbuk kekuningan.

Jarak lebur <1021> Antara 165° dan 170°.

Perubahan

Kejernihan Larutan Lakukan penetapan sebagai berikut:

Larutan Hidrazin sulfat Buat larutan hidrazin sulfat dengan kadar lebih kurang 10 mg per mL. Biarkan selama 4-6 jam.

Larutan metenamin Timbang saksama lebih kurang 2,5 g metanamin, larutkan dalam 25 mL air dalam labu bertutup kaca.

Suspensi opalesen primer Tambahkan 25 mL *Larutan Hidrazin sulfat* ke dalam *Larutan metenamin.* Campur, dan biarkan selama 24 jam. Suspensi stabil selama 2 bulan jika disimpan dalam wadah kaca bebas dari kerusakan permukaan. Suspensi tidak boleh menempel di kaca dan harus dikocok bila akan digunakan.

Baku opalesen Encerkan 15,0 mL *Suspensi opalesen primer* dengan air sampai 1000,0 mL. Larutan harus dibuat baru dan dapat digunakan hingga 24 jam setelah pembuatan.

Suspensi pembanding Encerkan 5 mL *Baku opalesen* dengan air 95 mL. Campur dan kocok sebelum digunakan.

Larutan pembanding Pipet 3 mL *feri klorida LK*, 3 mL *kobalt klorida LK* dan 2,4 mL *kupri sulfat LK*, masukkan ke dalam labu tentukur 1-L. Encerkan dengan *asam hidroklorida P* 1% sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 100 mg per mL.

Prosedur Bandingkan warna, kejernihan dan opalesensi dari volume yang sama antara *Suspensi pembanding*, *Larutan baku* dan *Larutan uji: Larutan uji* jernih dan tidak berwarna, kejernihan seperti air, atau opalesensi tidak lebih dari *Suspensi pembanding*, dan warna tidak lebih pekat dari *Larutan pembanding*.

Konduktivitas Tidak lebih dari 20 µS per cm pada suhu 25°. Lakukan penetapan menggunakan 20,0 g zat, larutkan dan encerkan dengan *air bebas karbon dioksida P,* yang disiapkan dengan cara pemanasan sampai 40°-50°,

jdih.kemkes.go.id

hingga 100 mL. Setelah dingin, ukur konduktivitas larutan sambil diaduk perlahan dengan pengaduk magnetik.

Uji penghitungan mikroba <52> dan **Uji mikroba spesifik <53>** Angka Lempeng Total 10^3 koloni per g, Angka Kapang dan Khamir tidak lebih dari 10^2 koloni per g. Tidak terdapat *Escherichia coli*.
Jika digunakan untuk pembuatan sediaan parenteral, Angka Lempeng Total tidak lebih dari 10^2 koloni per g.

Endotoksin bakteri <201> Jika digunakan untuk pembuatan sediaan parenteral tanpa proses penghilangan endotoksin lebih lanjut, memenuhi syarat: tidak lebih dari 4 unit Endotoksin FI untuk sediaan parenteral dengan kadar manitol 100 g per liter atau kurang; tidak lebih dari 2,5 unit Endotoksin FI untuk sediaan parenteral dengan kadar manitol lebih dari 100 g per liter.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam menggunakan 1 g zat.

Perubahan
Gula mereduksi Tidak lebih dari 0,1% sebagai glukosa. Lakukan penetapan sebagai berikut:

Larutan besi(III) sulfat Larutkan 50 g *besi(III) sulfat P* dalam air yang berlebih, tambahkan 200 mL *asam sulfat P*, encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Larutan tembaga(II) sulfat Larutkan sejumlah tembaga(II) sulfat pentahidrat ($CuSO_4.5H_2O$) dalam air hingga kadar lebih kurang 69,2 mg per mL.

Larutan natrium kalium tartrat Larutkan 173 g natrium kalium tartrat tetrahidrat ($C_4H_4KNaO_6 \cdot 4H_2O$) dan 50 g *natrium hidroksida P* dalam 400 mL air. Panaskan hingga mendidih, biarkan hingga dingin, encerkan dengan *air bebas karbon dioksida P* hingga 500 mL.

Larutan tembaga(II) tartrat Campur sejumlah volume sama *Larutan tembaga(II) sulfat* dan *Larutan natrium kalium tartrat* segera sebelum digunakan.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 7 g zat, tambahkan 13 mL air. Didihkan secara perlahan dengan 40 mL *Larutan tembaga(II) tartrat* selama 3 menit, dan biarkan selama 2 menit: terbentuk endapan. Saring melalui penyaring kaca masir (10 - 16 µm) yang dilapisi *tanah diatome P* atau penyaring kaca masir (5 - 10 µm). Bilas residu dengan air hangat (50°- 60°) hingga air bilasan tidak bersifat basa, dan saring melalui penyaring kaca masir yang sama,

KEMENTERIAN KESEHATAN

buang semua filtrat. Segera larutkan residu dalam 20 mL *Larutan besi(III) sulfat*, saring melalui penyaring kaca masir, bilas saringan dengan 15–20 mL air. Kumpulkan bilasan dan filtrat, panaskan sampai 80°, titrasi dengan *kalium permanganat 0,02 M LV*: dibutuhkan tidak lebih dari 3,2 mL untuk mengubah warna hijau menjadi merah dan bertahan sekurang-kurangnya selama 10 detik.

Perubahan

Nikel Tidak lebih dari 1 bpj.

Larutan uji Suspensikan 10,0 g zat dalam 30 mL *asam asetat P* encer (115 - 125 g per liter), tambahkan air, kocok hingga larut. Encerkan dengan air sampai 100 mL. Tambahkan 2,0 mL larutan jenuh *amonium pirolidinditiokarbamat P* (lebih kurang 10 g per liter) dan 10,0 mL *metil isobutil keton P* jenuh air, kocok selama 30 detik terlindung dari cahaya terang. Biarkan lapisan memisah, gunakan lapisan metil isobutil keton.

Larutan blangko Perlakukan *metil isobutil keton P* jenuh air seperti tertera pada *Larutan uji* tanpa menggunakan zat.

Larutan baku nikel LP (10 bpj) Timbang saksama lebih kurang 478 mg *Nikel (II) sulfat heptahidrat P*, masukkan dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Segera sebelum digunakan, pipet 1,0 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Buat tiga larutan baku dengan prosedur yang sama seperti tertera pada *Larutan uji*. Pada masing-masing larutan baku tambahkan 0,5; 1,0; dan 1,5 mL *Larutan baku nikel LP (10 bpj)*.

Prosedur Ukur serapan ketiga *Larutan baku* dan *Larutan uji* secara berurutan pada garis emisi 232,0 nm dengan spektrofotometer serapan atom seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> dilengkapi dengan lampu "*hollow*" katoda nikel, menggunakan nyala asetilen–udara. Lakukan penetapan blangko. Buat kurva kalibrasi serapan *Larutan baku* terhadap kadar nikel dalam µg per mL. Dari kurva yang diperoleh hitung kadar nikel, Ni, dalam µg per mL *Larutan uji*.

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

Fase gerak, Larutan keeseuaian sistem A, Larutan kesesuaian sistem B, Larutan baku B, Larutan baku C, Larutan uji, dan Sistem kromatografi lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji*, *Larutan baku B,* dan *Larutan baku C* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram selama tidak kurang dari 1,5 kali waktu retensi manitol dan ukur semua respons puncak. *[Catatan Waktu retensi manitol lebih kurang 20 menit].* Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat yang digunakan. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel

Cemaran	Waktu retensi relatif	Batas
Isomalt (puncak pertama)	0,60	-
Maltitol	0,69	-
Isomalt (puncak kedua)	0,73	-
Manitol	1,00	-
Sorbitol	1,20	Tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan baku B* (2,0%)
Masing-masing cemaran lain	–	Tidak lebih dari 2 kali respons puncak utama *Larutan baku C* (0,10%)
Total isomalt dan maltitol	–	Tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan baku B* (2,0%)
Total cemaran	-	Tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan baku B* (2,0%)

Isomalt tereluasi dalam dua puncak. Koeluasi maltitol dan puncak kedua isomalt mungkin terjadi.
Abaikan respons puncak yang lebih kecil dari 0,05%.

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

Fase gerak Air yang telah diawaudarakan.

Larutan kesesuaian sistem A Timbang saksama sejumlah sorbitol dan *Manitol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan hingga kadar masing-masing 25,0 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem B Timbang sejumlah maltitol dan isomalt, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan hingga kadar masing-masing 1,0 mg per mL.

Larutan baku A Timbang saksama sejumlah *Manitol BPFI*, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan hingga kadar 50 mg per mL.

Larutan baku B Pipet 2,0 mL *Larutan uji,* masukkan dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku C Pipet 0,5 mL *Larutan baku B*, masukkan dalam labu tentukur 20-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, masukkan dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks refraksi yang dipertahankan pada suhu tetap dan kolom 7,8 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L19* dengan porositas 9 µm. Atur suhu kolom pada 85 ± 2º dan suhu detektor pada 40°, laju alir lebih kurang 0,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem A*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak manitol dan sorbitol tidak kurang dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku A* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tidak kurang dari 1,5 kali waktu retensi manitol dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase manitol, $C_6H_{14}O_6$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku A*; C_S adalah kadar *Manitol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku A*; C_U adalah kadar manitol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Jika sesuai, pada etiket cantumkan kadar maksimum endotoksin bakteri. Jika sesuai, pada etiket cantumkan zat dapat digunakan untuk pembuatan sediaan parenteral.

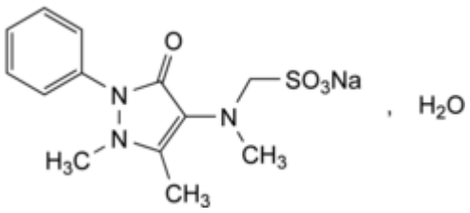
KEMENTERIAN KESEHATAN

METAMIZOL NATRIUM

Dipyrone

Metampiron

Metamizole Sodium Monohydrate



Natrium [(1,5-dimetil-3-okso-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)metilamino] metansulfonat monohidrat [5907-38-0]

$C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$ BM 351,4

Metamizol Natrium mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau hampir putih.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air, larut dalam etanol, praktis tidak larut dalam metilen klorida.

Perubahan

Baku pembanding *Metamizol Natrium BPFI* Simpan dalam wadah aslinya, pada suhu antara 2° dan 8°, terlindung dari cahaya*; Senyawa Sejenis A Metamizol BPFI; Senyawa Sejenis E Metamizol BPFI.*

Perubahan

Idenftifikasi

[Catatan Lakukan Identifikasi A dan D atau Identifikasi B, C dan D]

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

B. Larutkan 50 mg zat dalam 1 mL *hidrogen peroksida P*: terjadi warna biru yang dengan cepat memudar dan berubah menjadi merah intens dalam beberapa menit.

C. Timbang lebih kurang 100 mg zat dalam tabung reaksi, tambahkan beberapa manik kaca dan larutkan zat dalam 1,5 mL air. Tambahkan 1,5 mL *asam hidroklorida LP* 7,3%. Letakkan kertas saring yang telah dibasahi larutan

KEMENTERIAN KESEHATAN

20 mg *kalium iodat P* dalam 2 mL *kanji LP* di mulut tabung. Panaskan perlahan, uap belerang dioksida yang dihasilkan akan mewarnai kertas saring menjadi biru. Setelah dipanaskan selama 1 menit, pada mulut tabung teteskan larutan *garam natrium asam kromotropat P* 10 g per L *asam sulfat P* menggunakan batang kaca: dalam 10 menit terjadi warna biru-violet pada tetesan pereaksi.

D. Menunjukkan reaksi *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>, lakukan penetapan menggunakan *Larutan S,* yang dibuat dengan cara berikut. Timbang saksama lebih kurang 2,0 g zat, larutkan dan encerkan dengan 40,0 mL *air bebas karbon dioksida P*.

Perubahan

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan *Larutan S* seperti tertera pada *uji Identifikasi D*.

Perubahan

Warna dan akromisitas <1291> *Metode II:* warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan V6*; lakukan penetapan menggunakan *Larutan S* seperti tertera pada *uji Identifikasi D* segera setelah disiapkan.

Perubahan

Keasaman-kebasaan Gunakan *Larutan S* seperti tertera pada *uji Identifikasi D* Pipet 5 mL *Larutan S,* tambahkan 0,1 mL *fenolftalein LP*: larutan tidak berwarna. Diperlukan tidak lebih dari 0,1 mL *natrium hidroksida 0,02 N* untuk mengubah warna indikator menjadi merah muda.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,1%, lakukan penetapan menggunakan 150 mg zat dalam 15 mL air.

Susut pengeringan <1121> Antara 4,9% dan 5,3%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap menggunakan 1 g zat.

Hilangkan persyaratan

Logam berat <371> *Metode II* Tidak lebih dari 20 bpj. Gunakan 12 mL larutan segar yang dibuat dengan melarutkan 2,0 g zat dalam 20,0 mL air. Sebagai pembanding, *Larutan baku timbal* 2 bpj.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Perubahan

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

Dapar Buat campuran larutan *natrium dihidrogen fosfat P* 0,6%-t*rietilamina P* (1000:1), atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *natrium hidroksida P* 42%.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-metanol P* (72:28) saring dan awaudarakan.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50,0 mg zat, masukkan dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku A Timbang saksama lebih kurang 5,0 mg *Senyawa sejenis A Metamizol BPFI*, masukkan dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan baku B Pipet 1 mL *Larutan baku A* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 1 mL larutan untuk melarutkan 1 vial yang mengandung lebih kurang 0,01 mg *Senyawa sejenis E Metamizol BPFI.*

Larutan baku C Timbang saksama lebih kurang 40 mg zat, masukkan dalam labu tentukur 20-mL, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Refluks selama 10 menit. Diamkan hingga suhu ruang dan encerkan dengan *metanol P* hingga 20 mL. Larutan mengandung Cemaran C.

Larutan baku D Pipet 1 mL *Larutan baku A,* masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 4,6 mm × 5 cm berisi bahan pengisi *L1 "end capped"* dengan ukuran partikel 1,8 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku B*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* perbandingan puncak terhadap lembah (*Hp/Hv*) tidak kurang dari 3,0, dimana tinggi puncak cemaran A (*Hp*) dibandingkan dengan tinggi titik lembah (*Hv*) yang memisahkan puncak cemaran A dan cemaran E. Waktu retensi metamizol lebih kurang 2 menit. Waktu retensi relatif Cemaran A, C dan E terhadap metamizol tertera pada *Tabel.*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µL) *Larutan baku B, C, D,* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi selama 4,5 kali waktu retensi metamizol, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari yang tertera pada *Tabel.*

KEMENTERIAN KESEHATAN

Tabel

Nama	Waktu Retensi Relatif	Faktor koreksi	Batas
Cemaran A	0,7	-	-
Cemaran E	0,8	1,5	Tidak lebih dari 1,5 kali respons puncak utama *Larutan baku D* (0,15%)
Metamizol	1	-	-
Cemaran C	2,5	-	Tidak lebih dari 5 kali respons puncak utama *Larutan baku D* (0,5%)
Masing-masing cemaran tidak spesifik	-	-	Tidak lebih dari 0,5 kali respons puncak utama *Larutan baku D* (0,05%)
Total cemaran	-	-	Tidak lebih dari 5 kali respons puncak utama *Larutan baku D* (0,5%)

Abaikan respons kurang dari 0,3 kali respons puncak utama *Larutan baku D* (0,03%).

Perubahan

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam 10 mL *asam hidroklorida 0,01 M* yang sebelumnya telah didinginkan dalam air es. Segera titrasi perlahan dengan *iodum 0,05 M LV*, setiap penambahan iodum larutkan endapan yang terbentuk dengan pengocokan menggunakan pengaduk magnet. Mendekati akhir titrasi, tambahkan 2 mL *kanji LP* dan lanjutkan titrasi hingga terjadi warna biru yang bertahan selama tidak kurang dari 2 menit. Selama titrasi, pertahankan suhu larutan tidak lebih dari 10°.

Tiap mL iodum 0,05 M
setara dengan 16,67 mg $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$

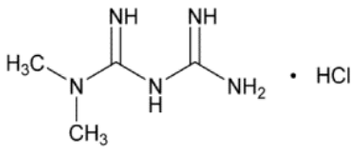
Perubahan

Wadah dan penyimpanan Terlindung cahaya.

KEMENTERIAN KESEHATAN

METFORMIN HIDROKLORIDA

Metformin Hydrochloride



1,1-Dimetilbiguanida monohidroklorida [1115-70-4]

$C_4H_{11}N_5.HCl$ BM 165,62

Perubahan

Metformin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_4H_{11}N_5.HCl$, dihitung terhadap zat yang dikeringkan.

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

Kelarutan Mudah larut dalam air; praktis tidak larut dalam aseton dan dalam metilen klorida, sukar larut dalam etanol.

Perubahan

Baku pembanding *Metformin Hidroklorida BPFI*; Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari es. Hindarkan dari alkali. *Melamin BPFI;* $C_3H_6N_6$; 126,12. *Senyawa Sejenis A Metformin BPFI;* $C_2H_4N_4$; 84,08.

Perubahan

Identifikasi

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

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

C. 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 105^0 selama 2 jam, menggunakan 1 g zat.

KEMENTERIAN KESEHATAN

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

Hilangkan persyaratan

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

Perubahan

Cemaran organik Senyawa sejenis A metformin hidroklorida tidak lebih dari 0,02%; masing-masing cemaran lainnya tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran tidak lebih dari 0,5%.

Fase gerak Timbang saksama sejumlah *amonium fosfat monobasa P,* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 17 g per L. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah *Metformin Hidroklorida BPFI* dan *Melamin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,25 mg per mL dan 0,1 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah *Larutan kesesuaian sistem persediaan,* encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar metformin hidroklorida dan melamin berturut-turut lebih kurang 5 µg per mL dan 2 µg per mL.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Senyawa sejenis A Metformin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar senyawa sejenis A metformin lebih kurang 0,001 mg per mL.

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

Enceran larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,005 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 218 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L9*. Laju alir 1,0 mL sampai 1,7 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara melamin dan metformin tidak kurang dari 10.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku*, *Larutan uji* dan *Enceran larutan uji* ke dalam kromatograf dan rekam kromatogram selama dua kali waktu retensi metformin dan ukur semua

KEMENTERIAN KESEHATAN

respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A metformin dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A metformin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis A Metformin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar metformin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Hitung persentase cemaran lain dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak metformin dari *Enceran larutan uji*; D adalah faktor pengenceran *Enceran larutan uji*, 0,001.

Perubahan

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

Dapar Timbang saksama sejumlah *amonium fosfat monobasa P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 9,8 g per L.

Fase gerak Campuran *Dapar-asetonitril P* (95:5). Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metformin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL. Sonikasi dan biarkan larutan mencapai suhu ruang.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL. Sonikasi dan biarkan larutan mencapai suhu ruang. *[Catatan Gunakan vial kromatografi cair kinerja tinggi tersilanisasi].*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L9* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan tidak lebih dari 2 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

KEMENTERIAN KESEHATAN

dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase metformin hidroklorida, $C_4H_{11}N_5$.HCl, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak metformin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Metformin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar metformin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik. Simpan dalam suhu ruang.

KEMENTERIAN KESEHATAN

TABLET METFORMIN HIDROKLORIDA

Metformin Hydrochloride Tablets

Tablet Metformin Hidroklorida mengandung *metformin hidroklorida*, $C_4H_{11}N_5$, tidak kurang dari 95.0% dan tidak lebih dari 105.0%

Baku pembanding *Metformin hidroklorida BPFI*; Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari es. Hindarkan dari alkali.

Perubahan

Identifikasi

A. Kocok sejumlah serbuk tablet setara 20 mg *metformin hidroklorida* dengan 20 mL *etanol mutlak P*, saring uapkan filtrat sampai kering di atas tangas air dan keringkan filtrat pada 105° selama 2 jam. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metformin Hidroklorida BPFI*.

B. Gerus sejumlah serbuk tablet yang setara dengan 50 mg *metformin hidroklorida* dengan 10 mL air, saring. Pada 5 mL filtrat tambahkan 1.5 mL *natrium hidroksida 5 N*, dan 1mL *1-naphtol LP*, yang disiapkan dengan melarutkan 1 g 1-naphtol dalam larutan yang mengandung 6 g natrium hidroksida dan 16 g natrium karbonat anhidrat dalam 100 mL air. Tambahkan 0.5 mL *Natrium hipoklorit LP*, tetes demi tetes dan kocok: terbentuk warna jingga-merah jika diletakkan pada tempat gelap.

C. Gerus sejumlah serbuk tablet yang setara dengan 50 mg *metformin hidroklorida* dengan 10 mL air, saring. Filtrat menunjukkan reaksi *Klorida* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Perubahan

Disolusi <1231>

Uji 1

Media disolusi : 1000 mL buffer fosfat pH 6.8

Alat tipe 1 : 100 rpm

Waktu : 45 menit

Lakukan penetapan jumlah $C_4H_{11}N_5$.HCl yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat alikot, jika perlu diencerkan dengan media disolusi Jika perlu, bandingkan dengan serapan larutan baku *Metformin HidrokloridaBPFI* dalam

KEMENTERIAN KESEHATAN

media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 233 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 70% $C_4H_{11}N_5$.HCl, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Uji 2 Jika produk sesuai dengan uji ini, terdapat dalam label sesuai dengan Uji 2 Disolusi pada USP.

Untuk produk yang beretiket mengandung 500 mg *Metformin*

Media disolusi : 1000 mL daparfosfat pH 6,8

Alat tipe2 : 50 rpm

Waktu : 30 menit

Lakukan penetapan jumlah $C_4H_{11}N_5$.HCl yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji, jika perlu diencerkan dengan media disolusiJika diperlukan, bandingkan dengan serapan larutan baku *metformin hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 233 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% $C_4H_{11}N_5$.HCl, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Untuk produk yang beretiket mengandung 850 mg atau 1000 *Metformin*

Media disolusi : 1000 mL dapar fosfat pH 6,8

Alat tipe2 : 75 rpm

Waktu : 30 menit

Lakukan penetapan jumlah $C_4H_{11}N_5$.HCl yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*. Jika diperlukan, bandingkan dengan serapan larutan baku *metformin hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 233 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% $C_4H_{11}N_5$.HCl, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Uji 3 Jika produk sesuai dengan uji ini, terdapat dalam label sesuai dengan uji 3 Disolusi pada FI

Media disolusi : 1000 mL dapar fosfat pH 6,8

Alat tipe 2: 100 rpm

Waktu: 60 menit

KEMENTERIAN KESEHATAN

Lakukan penetapan jumlah $C_4H_{11}N_5$.HCl yang dilarutkan mengkuti prosedur yang telah disebutkan sebelumnya.

0,05 M *Natrium fosfat* dengan 1-*asam pentanasulfonat*- Larutkan 1.38 g *natrium fosfat monobasa* dalam 1800 mL. Tambahkan 3.484 g *asam 1-pentansulfonat*, garam *natrium*, dan campur. Tambahkan dengan pengencer *asam fosfat* sampai pH 3.00±0.005. Tambahkan air sampai 2000 mL, dan campurkan.

Fase gerak Siapkan penyaring dan diawaudarakan campuran dari 0,05 *natrium fosfat* dengan larutan *asam 1-petansulfonat* dan *asetonitril* (19:1). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi*<931>.

Larutan baku persediaan Timbang secara saksama 25 mg *Metformin Hidroklorida BPFI* dalam labu tentukur 100-mL dan tambahkan 50 mL pengencer. Sonik sampai larut dan encerkan dengan pengencer samapai tanda.

Larutan baku Pipet 10 mL larutan stok standar ke dalam labu tentukur 50 mL dan encerkan dengan pengencer sampai tanda.

Larutan uji ambil sebagian dari larutan yang akan diuji, dan lewatkan pada filter nylon 0.45µm. Encerkan dengan pengencer, jika diperlukan, untuk mendapatkan konsentrasi mirip dengan *larutan baku*.

Sistem kromatografi peralatan kromatografi cair dengan detektor 230 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera *Prosedur*: faktor ikutan tidak boleh dari 2; efisiensi kolom tidak lebih dari 1500 plat teoritis; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah volume yang sama (sejumlah 40 µL) dari *larutan baku* dan *larutan uji* pada alat kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase metformin hidroklorida, $C_4H_{11}N_5$.HCl, yang terlarut dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak yang dihasilkan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Larutan baku* dalam mg per mL, L adalah jumlah metformin dalam mg per tablet sesuai yang tertera pada etiket; V adalah volume *Media disolusi*, 1000 mL; D adalah faktor pengencer dari *Larutan uji*.

Toleransi Tidak kurang dari 70% (Q) dari jumlah dalam label $C_4H_{11}N_5$.HCl yang terlarut dalam 60 menit.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Perubahan

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran tidak lebih dari 0,6%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Timbang saksama sejumlah *amonium fosfat monobasa P,* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 17 g per L. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah metformin hidroklorida dan melamin, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,25 dan 0,1 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet 1 mL *Larutan kesesuaian sistem persediaan,* masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang secara saksama serbuk tablet setara dengan lebih kurang 500 mg metformin hidroklorida, masukan dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dengan *Fase gerak*, dengan pengocokan, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, dan homogenkan. Saring dan gunakan filtrat.

Enceran larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,005 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 218 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L9*. Laju alir 1 mL sampai 1,7 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara melamin dan metformin tidak lebih dari 10.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Enceran larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama dua kali waktu retensi metformin dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam tablet dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak metformin dari *Enceran larutan uji*; *D* adalah faktor pengenceran *Enceran Larutan uji*, 0,001.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Perubahan

Penetapan kadar

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metformin Hidroklorida BPFI* larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak lebih dari 20 tablet. Timbang secara saksama serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg metformin hidroklorida masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 70 mL air, kocok dengan mesin selama 15 menit, encerkan sampai tanda, saring, buang 20 mL filtrat awal. Encerkan 10 mL filtrat dengan air hingga 100 mL. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan mengandung metformin hidroklorida lebih kurang 10 µg per mL.

Prosedur Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* dalam sel 1 cm, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 232 nm, menggunakan air sebagai blangko. Hitung persentase metformin hidroklorida, $C_4H_{11}N_5$.HCl dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

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

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

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat. Simpan dalam suhu ruang terkontrol.

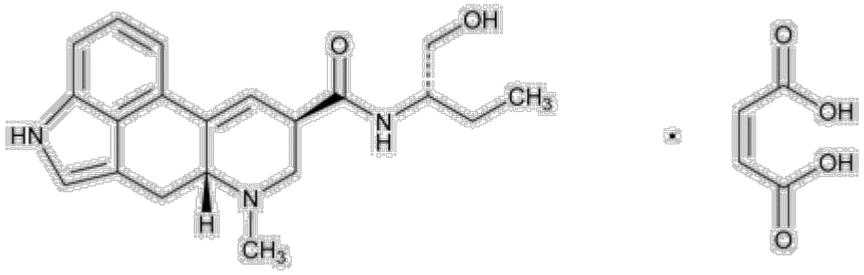
Penandaan Jika tidak menggunakan *Disolusi Uji 1*, cantumkan uji disolusi yang digunakan.

KEMENTERIAN KESEHATAN

METILERGOMETRIN MALEAT

Metilergonovin maleat

Methylergonovine Maleate



9,10-Didehidro-N-(S)-1-(hidroksimetilpropil)-6-metil-ergolin-8 ß-karboksamida maleat (1:1) (garam) [7054-07-1]

$C_{20}H_{25}N_3O_2.C_4H_4O_4$ BM 455,50

Metilergometrin Maleat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{20}H_{25}N_3O_2,C_4H_4O_4$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur mikro, putih sampai coklat merah muda; tidak berbau.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam etanol; sangat sukar larut dalam kloroform dan dalam eter.

Baku pembanding *Metilergometrin Maleat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80° hingga bobot tetap, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pendingin.

Identifikasi

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

B. Harga *Rf* bercak fluorosensi utama dan bercak biru utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku* pada kromatogram seperti yang tertera pada *Uji Alkaloid Sejenis*.

Rotasi jenis <1081> Antara +44 dan +50, dihitung terhadap zat kering; lakukan penetapan menggunakan larutan dengan kadar 5 mg per mL.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Perubahan

pH <1071> Antara 4,4 dan 5,2; lakukan penetapan menggunakan larutan dengan kadar 0,2 mg per mL dalam air.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80° hingga bobot tetap.

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

Perubahan

Alkaloid sejenis Total cemaran tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Lakukan pengujian segera, terlindung dari cahaya matahari dan sedikit mungkin cahaya buatan. Larutan yang mengandung metilergometrin maleat dibuat segera sebelum digunakan].* Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>

Fase gerak Campuran *kloroform P-metanol P*-air (75:25:3). Lakukan penjenuhan selama 30 menit.

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

Pengencer Campuran *etanol P-amonium hidroksida P* (9:1).

Penampak bercak Larutkan sejumlah *p-dimetilamino benzaldehid P* dalam campuran dingin *asam hidroklorida P-etanol P* (1:1) hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Metilergometrin Maleat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Larutan baku A Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar metilergometrin maleat lebih kurang 0,20 mg per mL.

Larutan baku B Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga diperoleh kadar metilergometrin maleat lebih kurang 0,10 mg per mL.

Larutan baku C Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar metilergometrin maleat lebih kurang 0,05 mg per mL.

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

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan baku persediaan, Larutan baku A, Larutan baku B, Larutan baku C* dan *Larutan uji*, pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf

KEMENTERIAN KESEHATAN

berisi *Fase gerak,* biarkan *Fase gerak* merambat 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan *Fase gerak* menguap. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*. Segera keringkan dengan dialiri *nitrogen P* selama 2 menit. Harga *Rf* bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan harga *Rf Larutan baku persediaan*. Perkirakan kadar bercak lain selain bercak utama pada *Larutan uji* dengan membandingkan terhadap bercak *Larutan baku A, Larutan baku B* dan *Lautan baku C*. Bercak dari *Larutan baku A, Larutan baku B* dan *Lautan baku C* setara dengan cemaran 2,0%, 1,0% dan 0,50%.

Perubahan

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Lakukan penetapan dengan pengaruh cahaya seminimal mungkin].*

Fase gerak Buat campuran *kalium fosfat monobasa P* 2,0 g per L-*asetonitril P* (4:1), saring dan awaudarakan.

Pengencer Masukkan 2,5 g *asam tartrat P* ke dalam labu tentukur 1000-mL, tambahkan 500 mL air dan kocok. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda dan biarkan dingin sebelum digunakan.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Metilergometrin Maleat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL. Kocok secara mekanik selama 15 menit.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku Persediaan,* encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 4 µg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL. Kocok secara mekanik selama 15 menit atau hingga terlarut.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan,* encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 4 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor fluoresensi dengan panjang gelombang eksitasi 315 nm dan panjang gelombang emisi 423 nm, dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7,* pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram

KEMENTERIAN KESEHATAN

dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase metilergometrin maleat, $C_{20}H_{25}N_3O_2.C_4H_4O_4$ dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Metilergometrin Maleat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*;.C_U adalah kadar metilergometrin maleat dalam µg per mL *Larutan uji*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, dan simpan di tempat sejuk.

KEMENTERIAN KESEHATAN

TABLET METILERGOMETRIN MALEAT

Tablet Metilergonovin Maleat

Methylergonovine Maleate Tablets

Tablet Metilergometrin Maleat mengandung Metilergometrin Maleat, $C_{20}H_{25}N_3O_2.C_4H_4O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metilergometrin Maleat BPFI;* lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 80° hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pendingin.

Perubahan

Identifikasi

A. Harga R_f bercak utama berfluorosensi dan bercak utama berwarna biru dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Alkaloid Sejenis*.

B. Masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 4 mg metilergometrin maleat ke dalam corong pisah, tambahkan 20 mL air. Tambahkan larutan *natrium karbonat P* (1 dalam 10) hingga bereaksi alkalis terhadap *lakmus P.* Ekstraksi tiga kali, tiap kali dengan 20 mL *kloroform P*, saring dan kumpulkan ekstrak kloroform ke dalam cawan penguap kecil, dan uapkan di atas tangas uap hingga kering. Larutkan residu dalam campuran 6 mL air dan 0,3 mL *asam hidroklorida P*, jika perlu saring: larutan yang diperoleh menunjukkan fluoresensi kebiruan dibawah sinar UV. Tambahkan 2 mL campuran *asam asetat glasial P-etil asetat P* (1 dalam 2) dan 2 mL *asam sulfat P* secara bertahap dengan bantuan pipet melalui dinding tabung: terbentuk cincin ungu kebiruan pada batas dua cairan.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL larutan *asam tartrat P* (1 dalam 200).

Alat tipe 2 : 75 rpm

Waktu : 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{20}H_{25}N_3O_2.C_4H_4O_4$, yang terlarut dengan mengukur intensitas fluoresensi alikot yang telah disaring dan larutan baku *Metilergometrin Maleat BPFI* yang mengandung lebih kurang 0,22 µg per mL dalam media yang sama, menggunakan fluorometer pada panjang gelombang

KEMENTERIAN KESEHATAN

eksitasi lebih kurang 327 nm dan panjang gelombang emisi lebih kurang 428 nm. Gunakan larutan *asam tartrat P* (1 dalam 200) sebagai blangko.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{20}H_{25}N_3O_2.C_4H_4O_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Alkaloid sejenis Jumlah intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih dari 5,0%. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Lakukan penetapan terlindung dari pengaruh cahaya matahari dan sesedikit mungkin pengaruh cahaya lampu.]*

Pelarut Buat campuran *kloroform P-metanol P-amonium hidroksida P* (75:25:1).

Fase gerak Gunakan *Pelarut.*

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

Penampak bercak Larutkan dengan hati-hati 800 mg *p-dimetilaminobenzaldehid P* dalam campuran *etanol P- asam sulfat P* (101:11).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 5,0 mg metilergometrin maleat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 50 mL *Pelarut,* aduk dengan pengaduk magnetik selama 40 menit. Saring, bilas wadah dua kali, tiap kali dengan 10 mL *Pelarut.* Uapkan kumpulan filtrat dalam hampa udara pada suhu 25° hingga 30°, dan larutkan residu dalam 2,0 mL *Pelarut.*

Larutan baku Timbang saksama 25 mg *Metilergometrin Maleat BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda, dan campur. Kadar larutan 2,5 mg per mL.

Enceran larutan baku Buat satu seri pengenceran *Larutan baku* dengan *Pengencer* hingga kadar seperti tertera pada *Tabel.*

Tabel

Enceran larutan baku	Pengenceran	Kadar (µg per mL)	Kesetaraan (%)
A	1 dalam 20	125	5,0
B	1 dalam 33	75	3,0
C	1 dalam 100	25	1,0
D	1 dalam 200	12,5	0,5

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µL *Larutan uji* dan *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi. Keringkan lempeng dengan aliran udara dingin. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi

KEMENTERIAN KESEHATAN

lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan fase gerak mengering dengan aliran udara dingin. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 366 nm. Tandai bercak utama dan bercak lain yang memberi fluoresensi. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak*, tandai bercak utama dan setiap bercak biru lainnya. Bandingkan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* dengan bercak utama dari *Enceran larutan baku.*

Perubahan

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Lakukan penetapan terlindung dari cahaya]*

Fase gerak Buat campuran *kalium fosfat monobasa P* 2,0 g per L -*asetonitril P* (4:1), saring dan awaudarakan.

Pengencer Masukkan 2,5 g *asam tartrat P* ke dalam labu tentukur 1000-mL, tambahkan 500 mL air dan kocok. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda dan biarkan dingin sebelum digunakan.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Metilergometrin Maleat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer*. Kocok secara mekanik selama 15 menit.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan Pengencer hingga diperoleh kadar lebih kurang 4 µg per mL.

Larutan uji Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur 1500-mL, tambahkan 400 mL *Pelarut*, kocok secara mekanik selama 15 menit atau sampai hancur sempurna. Encerkan dengan *Pengencer* hingga tanda, dan kocok. Diamkan larutan agar mengendap tidak kurang dari 30 menit sebelum digunakan, saring.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor fluoresensi dengan panjang gelombang eksitasi 315 nm dan panjang gelombang emisi 423 nm, dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7,* pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, metilergometrin maleat, $C_{20}H_{25}N_3O_2.C_4H_4O_4$ dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku; C* adalah kadar *Metilergometrin Maleat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku; L* adalah kadar metilergometrin maleat dalam mg berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar metilergometrin maleat dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan kadar etiket per tablet dan pengenceran.

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

LARUTAN ORAL METOKLOPRAMIDA

Metoclopramide Oral Solution

Larutan Oral Metoklopramida mengandung Metoklopramida Hidroklorida, $C_{14}H_{22}ClN_3O_2.HCl.H_2O$, setara tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% Metoklopramida, $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metoklopramid Hidroklorida BPFI*; Merupakan bentuk monohidrat. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

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 diperoleh pada *Penetapan kadar*

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat; untuk larutan oral yang dikemas dalam wadah dosis tunggal.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat; untuk larutan oral yang dikemas dalam wadah dosis ganda.

pH <1071> Antara 2,0 dan 5,5.

Tambahkan persyaratan

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5%. Abaikan puncak dengan waktu retensi relatif kurang dari atau sama dengan 0,5. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat larutan *natrium 1-heksansulfonat P* 1,88 g per L (0,01 M) dalam campuran *asetonitril P*-air (60:40). Atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam asetat glasial P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metoklopramid Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 5,5 µg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah volume larutan, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar metoklopramid 1,0 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 265 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,8; 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 kromatograf dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam larutan oral yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{299{,}80}{336{,}26}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak metoklopramid dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Metoklopramid Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar metoklopramid dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *299,80* dan *336,26* berturut-turut adalah bobot molekul metoklopramid dan metoklopramid hidroklorida anhidrat.

Perubahan

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

Fase gerak Larutkan 2,7 g *natrium asetat P* dalam 600 mL air, tambahkan 400 mL *asetonitril P* dan 4 mL larutan *tetrametilamonium hidroksida P* dalam *metanol P* 25% dan campur. Atur pH hingga 6,5 dengan penambahan *asam asetat glasial P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Metoklopramid Hidroklorida BPFI*. Larutkan dan encerkan dengan *asam fosfat 0,01 M* hingga kadar lebih kurang 9 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan* encerkan dengan *asam fosfat 0,01 M* hingga kadar metoklopramid hidroklorida anhidrat lebih kurang

KEMENTERIAN KESEHATAN

180 µg per mL (setara dengan lebih kurang 160 µg per mL metoklopramid anhidrat).

Larutan kesesuaian sistem Timbang lebih kurang 125 mg *benzensulfonamida P* masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL. Tambahkan 15 mL *metanol P* dan kocok hingga larut. Encerkan dengan *asam fosfat 0,01 M* sampai tanda. Pipet 15 mL larutan, ke dalam labu tentukur 250-mL, tambahkan 5 mL *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *asam fosfat 0,01 M* sampai tanda.

Larutan uji Pipet sejumlah volume larutan setara dengan lebih kurang 4 mg metoklopramid, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, encerkan dengan *asam fosfat 0,01 M* sampai tanda. Larutan mengandung metoklopramid lebih kurang 160 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm, untuk *Identifikasi B* gunakan detektor *"diode array"*, dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak benzensulfonamida dan metoklopramid tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan metoklopramid tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif benzensulfonamida dan metoklopramid berturut-turut adalah 0,2 dan 1,0.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung persentase, metoklopramid, $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$, dalam larutan oral yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{299{,}80}{336{,}26}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak metoklopramid dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Metoklopramid Hidroklorida BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar metoklopramid dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *299,80* dan *336,26* berturut-turut adalah bobot molekul metoklopramid dan metoklopramid hidroklorida anhidrat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, dalam suhu ruang terkendali, hindari pembekuan.

KEMENTERIAN KESEHATAN RI

TABLET METOTREKSAT

Methotrexate Tablets

Tablet Metotreksat mengandung metotreksat, $C_{20}H_{22}N_8O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Metotreksat BPFI*; *[Catatan Zat ini sangat higroskopis]*. Tidak boleh dikeringkan, tetapkan kadar air secara titrimetri pada saat akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan di lemari pendingin.

Identifikasi Larutkan 1 tablet dalam larutan *asamklorida P* (1 dalam 100). Saring larutan: spektrum serapan ultraviolet filtrat menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada larutan 2,5 mg *Metotreksat BPFI* dalam 100 mL larutan *asamklorida P* (1 dalam 100).

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N*.

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{20}H_{22}N_8O_5$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan larutan baku *Metotreksat BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 306 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{20}H_{22}N_8O_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Perubahan

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

Dapar Buat campuran *natrium fosfat dibasa 0,2 M-asam sitrat 0,1 M* (63:37), jika perlu atur pH hingga 6,0 dengan menambahkan *asam sitrat 0,1 M* atau *natrium fosfat dibasa 0,1M*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-asetonitril P* (90:10).

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Metotreksat BPFI* dan asam folat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Metotreksat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 100 µg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar setara dengan lebih kurang 100 µg per mL metotreksat. Larutkan dengan pengocok mekanik atau ultrasonik.

Sistem kromatografi. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 302 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respon puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak asam folat dan metotreksat tidak kurang dari 8,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang metotreksat tidak lebih dari 2,5%. *[Catatan Waktu retensi relatif asam folat dan metotreksat berturut-turut adalah 0,35 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 persentase metotreksat, $C_{20}H_{22}N_8O_5$, dalam serbuk tablet yang digunakan, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_s}{C_u}\right) \times 100$$

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

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Jika wadah dikemas dalam satu unit penggunaan, pada etiket harus tertera jumlah total metotreksat cukup untuk terapi selama seminggu.

KEMENTERIAN KESEHATAN

MINYAK PERMEN

Peppermint Oil

Minyak Permen adalah minyak atsiri yang diperoleh dengan destilasi uap dari bagian di atas tanah tanaman berbungan *Mentha piperita* Linné (Familia *Labiatae*) yang segar, dimurnikan dengan cara destilasi dan tidak didementolisasi sebagian ataupun keseluruhan. Mengandung tidak kurang dari 5,0% ester dihitung sebagai mentil asetat ($C_{12}H_{22}O_2$), dan tidak kurang dari 50,0% mentol total ($C_{10}H_{20}O$) sebagai mentol bebas dan sebagai ester.

Pemerian Cairan tidak berwarna atau kuning pucat, bau khas kuat menusuk; rasa pedas diikuti rasa dingin jika udara dihirup melalui mulut.

Kelarutan dalam etanol 70% Satu bagian volume dilarutkan dalam 3 bagian volume etanol 70%; tidak terjadi opalesensi.

Identifikasi Dalam tabung reaksi kering, campur 6 tetes dengan 5 mL larutan *asam nitrat P* (1 dalam 300) dalam *asam asetat glasial P*, masukkan tabung ke dalam gelas piala berisi air mendidih: dalam waktu 5 menit cairan berwarna biru, yang pada pemanasan lebih lanjut berwarna lebih tua dan menunjukkan fluoresensi warna tembaga yang akan memudar dan meninggalkan cairan berwarna kuning keemasan.

Bobot jenis <981> Antara 0,896 dan 0,908.

Perubahan

Rotasi optik <1081> *Sudut rotasi* Antara -18° dan -32°.

Perubahan

Indeks bias <1001> Antara 1,459 dan 1,465; lakukan penetapan pada suhu 20°.

Hilangkan persyaratan

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 40 bpj.

Dimetil sulfida Destilasi sejumlah 25 mL hingga diperoleh lebih kurang 1 mL destilat, tampung hati-hati destilat pada permukaan 5 mL *raksa(II) klorida LP*

KEMENTERIAN KESEHATAN

dalam tabung reaksi: tidak terbentuk lapisan warna putih pada daerah kontak dalam 1 menit.

Perubahan

Penetapan kadar ester total Tidak kurang dari 5,0% ester dihitung sebagai $C_{12}H_{22}O_2$. Timbang saksama lebih kurang 10 g, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 mL, tambahkan 10 mL *etanol netral P* yang dinetralkan dan 2 tetes *fenolftalein LP,* kemudian tambahkan tetes demi tetes *natrium hidroksida 0,1 N* hingga timbul warna merah muda lemah. Tambahkan 25,0 mL *kalium hidroksida etanol 0,5 N LV,* refluks di atas tangas air mendidih selama 1 jam. Biarkan dingin, tambahkan 20 mL air dan *fenolftalein LP,* titrasi kelebihan basa dengan *asam hidroklorida 0,5 N LV.* Lakukan penetapan blangko, dengan mengabaikan *natrium hidroksdia 0,1 N* seperti tertera pada *Titrasi residual* dalam *Titrimetri* <711>.

Tiap mL kalium hidroksida etanol 0,5 N
setara dengan 99,15 mg ester total
dihitung sebagai metil asetat ($C_{12}H_{22}O_2$)

Perubahan

Penetapan kadar mentol total Tidak kurang dari 50,0% $C_{10}H_{20}O$ bebas dan sebagai ester. Pipet 10 mL ke dalam labu asetilasi 100 mL, tambahkan 10 mL *anhidrida asetat P* dan 1 g *natrium asetat anhidrida P.* Didihkan campuran perlahan-lahan selama tepat 1 jam, dinginkan, lepaskan kondensor, pindahkan campuran ke corong pisah kecil, bilas labu asetilasi tiga kali, tiap kali dengan 5 mL air hangat, masukkan air bilasan ke dalam corong pisah. Bila cairan sudah terpisah sempurna, buang fase air, cuci minyak yang tertinggal beberapa kali dengan *natrium karbonat LP* yang diencerkan dengan air sama banyak, hingga cucian terakhir bereaksi basa terhadap *fenolftalein LP*. Keringkan minyak dengan *natrium sulfat anhidrat P* dan saring. Pipet 5 mL minyak yang sudah terasetilasi ke dalam labu Erlenmeyer 100 mL yang telah ditara, dan timbang. Tambahkan 50,0 mL *kalium hidroksida etanol 0,5 N LV*, refluks di atas uap selama tepat 1 jam. Biarkan campuran dingin, tambahkan 10 tetes *fenolftalein LP,* titrasi kelebihan basa dengan *asam hidroklorida 0,5 N LV.* Lakukan penetapan blangko seperti tertera pada *Titrasi residual* dalam *Titrimetri* <711>. Hitung persentase mentol total dengan rumus:

$$7{,}813 \times A \times \left(\frac{1 - 0{,}0021 \times E}{B - 0{,}021 \times A}\right)$$

KEMENTERIAN KESEHATAN

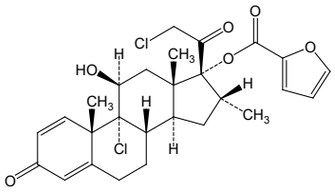
A adalah hasil yang diperoleh dari pengurangan mL *asam hidroklorida 0,5 N* yang diperlukan pada titrasi di atas dari mL *asam hidroklorida 0,5 N* yang diperlukan pada titrasi blangko; *E* adalah persentase ester dihitung sebagai mentil asetat ($C_{12}H_{22}O_2$); *B* adalah bobot minyak terasetilasi yang digunakan.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat dan hindarkan dari panas berlebih.

KEMENTERIAN KESEHATAN

MOMETASON FUROAT

Mometasone Furoate



9,21-Dikloro-11β,17-dihidroksi-16α-metilpregna-1,4-diena-3,20-dion 17-(2-furoat)
[83919-23-7]

$C_{27}H_{30}Cl_2O_6$ BM 521,43

Mometason furoat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{27}H_{30}Cl_2O_6$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih sampai hampir putih.

Kelarutan Larut dalam aseton, dan dalam metilen klorida.

Baku pembanding *Mometason Furoat BPFI*, tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat.

Perubahan

Identifikasi

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

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

Hilangkan persyaratan

Suhu lebur <1021> 220° dengan penguraian.

Rotasi optik <1081> *Rotasi jenis* antara +56° dan +62°; lakukan penetapan menggunakan larutan 5 mg per mL dalam *dioksan P*.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

Hilangkan persyaratan

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

Perubahan

Cemaran organik Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *kloroform P-etilasetat P* (3:1).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Mometason Furoat BPFI* larutkan dan encerkan dengan *diklorometan P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL. Encerkan larutan dengan *diklorometan P* hingga diperoleh *Larutan baku A, B, C, D* dan *E* dengan kadar berturut-turut lebih kurang 0,5 mg per mL (5%), 0,2 mg per mL (2%), 0,1 mg per mL (1%), 0,02 mg per mL (0,2%) dan 0,01 mg per mL (0,1%).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dengan *diklorometan P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah lebih kurang 40 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku A, B, C, D* dan *E* pada lempeng kromatografi lapis tipis silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*. Biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, dan tandai batas rambat, keringkan di udara. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bandingkan intensitas bercak lain selain bercak utama pada kromatogram *Larutan uji* dengan bercak utama pada kromatogram *Larutan baku*: tidak ada bercak lain selain bercak utama pada kromatogram *Larutan uji* lebih besar atau lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku C* (1,0%), dan jumlah intensitas bercak lain selain bercak utama *Larutan uji* tidak lebih dari 2,0%.

Perubahan

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

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air (65:35). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *metanol P*-air-*asam asetat P* (65:35:0,2).

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah beklometason dipropionat, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Mometason furoat BPFI,* larutkan dalam *metanol P*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah volume sama *Larutan baku persediaan* dan *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per mL mometason furoat dan 0,08 mg per mL beklometason dipropionat.

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *metanol P*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Pipet 10 mL masing-masing *Larutan uji persediaan* dan *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan mengandung mometason furoat dan beklometason dipropionat berturut-turut lebih kurang 0,02 mg per mL dan 0,08 mg per mL.

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 *L7*. Laju alir lebih kurang 1,7 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara mometason furoat dan beklometason dipropionat tidak kurang dari 4,0; faktor ikutan untuk puncak mometason furoat tidak lebih dari 1,8 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan waktu retensi relatif beklometason dipropionat dan mometason furoat berturut-turut lebih kurang 1,6 dan 1,0]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase mometason furoat, $C_{27}H_{30}Cl_2O_6$ dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{R_U}{R_S}\right)\left(\frac{C_s}{C_u}\right) \times 100$$

R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respon puncak mometason furoat terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Mometason Furoat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar

KEMENTERIAN KESEHATAN

mometason furoat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

KEMENTERIAN KESEHATAN

NATRIUM METABISULFIT

Sodium Metabisulfite

Dinatrium pirosulfit [7681-57-4]

$Na_2S_2O_5$ BM 190,11

Natrium metabisulfit mengandung sejumlah $Na_2S_2O_5$, setara dengan tidak kurang dari 65,0% dan tidak lebih dari 67,4% SO_2.

Pemerian Hablur putih atau hablur putih kekuningan, berbau belerang dioksida.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan dalam gliserin; sukar larut dalam etanol.

Perubahan

Identifikasi Larutan zat (1 dalam 20) menunjukkan reaksi terhadap *Natrium* dan *Sulfit* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* < 291>.

Perubahan

Klorida Tidak lebih dari 0,05%. Larutkan 1,0 g zat dalam 10 mL air, dan tambahkan 6 mL *hidrogen peroksida P 30%.* Tambahkan *natrium hidroksida 1 N* hingga larutan sedikit basa terhadap *fenolftalein LP,* encerkan dengan air hingga 100 mL, dan campur. Pipet 2,0 mL dari larutan tersebut, encerkan dengan 20 mL air, dan tambahkan 1 mL *asam nitrat P* dan 1 mL *perak nitrat PL.* Campur, biarkan selama 5 menit di tempat yang terlindung cahaya langsung, dan bandingkan kekeruhan, bila ada, dengan kekeruhan yang dihasilkan dari 2 mL larutan pembanding (yang dibuat dengan mengencerkan 0,71 mL *asam hidroklorida 0,020 N* hingga 100 mL) dalam volume yang sama dengan kandungan pereaksi yang digunakan dalam larutan uji seperti tertera pada S*pektrofotometri* dan *Hamburan Cahaya* <1191>: kekeruhan yang dihasilkan dari larutan uji tidak lebih dari larutan pembanding.

Perubahan

Tiosulfat Tidak lebih dari 0,05%.

Larutan baku Buat campuran larutan dari 0,10 mL *natrium tiosulfat 0,10 N* dan 10 mL *asam hidroklorida 1 N*.

Larutan uji Campur 2,2 g zat dengan 10 mL *asam hidroklorida 1 N*.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Prosedur Didihkan dengan hati-hati *Larutan baku* dan *Larutan uji* selama 5 menit, dinginkan, dan pindahkan ke dalam masing-masing tabung reaksi kecil. Kekeruhan yang terjadi pada *Larutan uji* tidak lebih intensif dari *Larutan baku*.

Hilangkan persyaratan

Arsen <321> *Metode I* Tidak lebih dari 3 bpj. Buat larutan uji sebagai berikut: larutkan 1,0 g dalam 10 mL air dalam gelas piala 150 mL, secara hati-hati tambahkan 10 mL *asam nitrat P* dan5mL *asam sulfat P,*dan uapkan di atas tangas uap hingga volume lebih kurang 5 mL. Tempatkan gelas piala di atas lempeng pemanas, dan panaskan hingga tampak asap tebal putih yang keluar pertama dari belerang trioksida. Dinginkan, bilas hati-hati bagian dalam gelas piala dengan lebih kurang 10 mL air, dan panaskan kembali hungga timbul asap putih yang tebal dari belerang trioksida. Dinginkan, ulangi pembilasan dan pemanasan dan dinginkan lagi. Larutan ini memenuhi syarat untuk pengujian tanpa penambahan 20 mL *asam sulfat 7 N* seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Uji Batas Arsen s* <321>.

Perubahan

Besi <331> Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Larutkan 500 mg zat dalam 14 mL larutan *asam hidroklorida P* encer *(*2 dalam 7), dan uapkan di atas tangas uap hingga kering. Larutkan residu dalam 7 mL larutan *asam hidroklorida P* encer (2 dalam 7), dan uapkan di atas tangas uap hingga kering. Larutkan kembali residu dalam campuran 2 mL *asam hidroklorida P* dan 20 mL air, tambahkan 3 tetes air *brom LP*, dan didihkan untuk menghilangkan brom, dinginkan dan encerkan dengan air hingga 47 mL. Lakukan seperti tertera pada *Besi* <331>.

Hilangkan persyaratan

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: larutkan 1 g dalam 10 mL air, tambahkan 5 mL *asam hidroklorida P,* uapkan di atas tangas uap sampai kering. Larutkan residu dalam 25 mL air.

Perubahan

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat masukkan ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca yang berisi 50,0 mL *iodum 0,1 N LV* dan

goyangkan hingga larut. Biarkan selama 5 menit di tempat terlindung cahaya, tambahkan 1 mL *asam hidroklorida P* dan titrasi kelebihan iodum dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV,* tambahkan 3 mL *kanji LP* pada saat mendekati titik akhir. Lakukan penetapan blangko menggunakan 50,0 mL *iodum 0,1 N LV.* Hitung persentase sulfur oksida, SO_2, dalam zat dengan rumus:

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

V_B adalah volume *natrium tiosulfat 0,1 N LV* dalam mL yang digunakan pada penetapan blangko; V_S adalah volume *natrium tiosulfat 0,1 N LV* dalam mL yang digunakan pada penetapan zat; *N* adalah normalitas *natrium tiosulfat 0,1 N LV;* *F* adalah faktor ekivalen, 32,03 mg per mEq; *W* adalah bobot zat dalam mg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terisi penuh, tertutup rapat dan hindarkan dari panas yang berlebihan.

KEMENTERIAN KESEHATAN

TABLET LEPAS LAMBAT NIFEDIPIN

Nifedipine Extended-Release Tablets

Tablet Lepas Lambat Nifedipin mengandung nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.
[Catatan Nifedipin langsung terurai menjadi turunan nitrosofenilpiridin oleh cahaya biasa dan cahaya buatan pada panjang gelombang tertentu. Cahaya ultraviolet sangat berpengaruh dalam pembentukan turunan nitrofenilpiridin. Lakukan Penetapan kadar dan semua pengujian di tempat gelap atau berfluoresensi keemasan atau cahaya aktinik rendah. Gunakan alat kaca aktinik rendah.]

Perubahan

Baku pembanding *Nifedipin BPFI;* Tidak boleh dikeringkan. Sangat sensitif terhadap cahaya; terdegradasi jika terpapar sinar matahari dan panjang gelombang tertentu dari cahaya buatan serta sinar ultraviolet. Gunakan larutan segera dan hindari paparan cahaya. Simpan di dalam lemari pendingin. *Analog Nifedipin Nitrofenilpiridin BPFI;* $C_{17}H_{16}N_2O_6$; 344,33. *Analog Nifedipin Nitrosofenilpiridin BPFI;* $C_{17}H_{16}N_2O_5$; 328,33.

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 seperti pada *Larutan baku*, yang dibuat dengan cara berikut:

Larutan baku persediaan dan *Larutan uji persediaan* Gunakan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar.*

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

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan* encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,02 mg per mL.

Perubahan

Disolusi <1231>

KEMENTERIAN KESEHATAN

UJI 1 Jika sediaan memenuhi uji ini, pada etiket harus mencantumkan memenuhi syarat *Uji Disolusi 1 FI*.

Media disolusi: 50 mL air

Alat tipe 7: Lakukan seperti tertera pada *Pelepasan obat* <961>. Antara 15 dan 30 rpm. Jangan gunakan cakram, tapi gunakan batang akrilik 25-cm, sisi tablet ditempelkan pada tangkai dengan bantuan lem tidak larut air. Gunakan tabung uji dengan diameter 25-mm dan panjang 150-200 mm sebagai wadah larutan. Pertahankan suhu tangas air pada 37±0,5°. Pada akhir setiap interval uji, sistem dipindahkan ke deret berikutnya berupa tabung uji baru berisi 50 mL *Media disolusi* segar.

Waktu: 4, 8, 12, 16, 20 dan 24 jam.

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

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Nifedipin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dalam 50 mL *metanol P*, encerkan dengan air sampai tanda. Encerkan secara kuantitatif larutan dengan *Pengencer* hingga kadar mendekati *Larutan uji*.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot yang telah disaring melalui penyaring dengan porositas 0,4 µm; encerkan secukupnya dengan *metanol P* hingga diperoleh campuran akhir yang terdiri dari bagian yang sama antara *metanol P* dan air. Jika perlu pengenceran lebih lanjut, lakukan secara bertahap dengan *Pengencer*.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang terlarut pada setiap interval waktu 4 jam, dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 338 nm menggunakan sel 0,5-cm. *[Catatan Untuk periode 4 jam, tetapkan serapan pada 456 nm, dan gunakan penetapan ini untuk mengoreksi pengaruh bahan tambahan tablet.]*

Toleransi Persentase nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang harus terlarut tertera pada *Tabel 1*.

Tabel 1

Waktu (jam)	Jumlah terlarut*(%)
4	5-17
8	-
12	43-80
16	-
20	-
24	Tidak kurang dari 80

**Jumlah terlarut dinyatakan berdasarkan jumlah nifedipin yang tertera pada etiket.*

KEMENTERIAN KESEHATAN

Persentase kumulatif jumlah nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang harus lepas dan larut dari jumlah yang tertera pada etiket pada tiap titik waktu pengambilan alikot memenuhi kriteria *Tabel Keberterimaan 2* seperti tertera pada *Disolusi* <1231>.

UJI 2 Jika sediaan memenuhi uji ini, pada etiket harus mencantumkan memenuhi syarat *Uji Disolusi 2 FI*.

Larutan A Timbang 330,9 g *natrium fosfat dibasa P* dan 38 g *asam sitrat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dengan air, tambahkan 10 mL *asam fosfat P*, encerkan dengan air sampai tanda. Campur 125,0 mL larutan dengan 1 L *natrium dodesil sulfat P* 10% dan encerkan dengan air hingga 10 L, atur pH hingga 6,8.

Media disolusi: 900 mL, *Larutan A*

Alat tipe 2: 50 rpm dengan *sinker* seperti *Gambar 2A* pada *Disolusi* <1231>.

Waktu: 3, 6 dan 12 jam.

Lakukan penetapan jumlah nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *asetonitril P*-air (70:30), saring dan awaudarakan.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Nifedipin BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,11 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan* encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot yang telah disaring melalui penyaring yang sesuai.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 350 nm dan kolom 4,0 mm x 12,5 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit dan pertahankan suhu kolom pada 40°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 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 uji* dan *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$ yang terlarut.

Toleransi Persentase nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang harus terlarut tertera pada *Tabel 2.*

KEMENTERIAN KESEHATAN

Tabel 2

Waktu (jam)	Jumlah terlarut* (%)
3	10-30
6	40-65
12	Tidak kurang dari 80

**Jumlah terlarut dinyatakan berdasarkan jumlah nifedipin yang tertera pada etiket.*

Persentase jumlah nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang harus larut dari jumlah yang tertera pada etiket pada titik waktu pengambilan alikot memenuhi kriteria *Tabel Keberterimaan 2* seperti tertera pada *Disolusi* <1231>.

UJI 3 Jika sediaan memenuhi uji ini, pada etiket harus dicantumkan memenuhi syarat *Uji Disolusi 3 FI*.

Untuk tablet nifedipin 30 mg: Fase 1

Media disolusi: 900 mL; *dapar fosfat 0,05 M pH 7,5*.

Alat tipe 2: 100 rpm

Waktu: 1 jam

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nifedipin BPFI*, larutkan dalam *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,034 mg per mL. *[Catatan Jika perlu gunakan metanol P tidak lebih 10% dari volume akhir untuk membantu melarutkan nifedipin.]*

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot yang telah disaring melalui penyaring yang sesuai.

Prosedur [Catatan Setelah mencapai waktu, ambil tablet dari labu disolusi, letakkan pada sinker, dan pindahkan tablet dan sinker ke labu disolusi berisi media disolusi untuk Fase 2.] Lakukan penetapan jumlah nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang dilepaskan pada *Fase 1* dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 238 nm menggunakan sel 0,5-cm, menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko.

Untuk tablet nifedipin 30 mg: Fase 2

Media disolusi: 900 mL; *natrium dodesil sulfat P* 0,5% dalam *cairan lambung buatan P* tanpa enzim, pH 1,2.

Alat tipe 2: 100 rpm

Waktu: 1, 4, 8, dan 12 jam

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nifedipin BPFI,* larutkan dalam *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,034 mg per mL. *[Catatan Jika*

KEMENTERIAN KESEHATAN

perlu gunakan metanol P tidak lebih 10% dari volume akhir untuk membantu melarutkan nifedipin.]

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot yang telah disaring melalui penyaring yang sesuai.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang dilepaskan pada *Fase 2* dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 238 nm, menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko.

Toleransi Persentase nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang harus terlarut tertera pada *Tabel 3.*

Tabel 3

Waktu (jam)	Jumlah terlarut* (%)
1	Tidak lebih dari 30
4	30-55
8	Tidak kurang dari 60
12	Tidak kurang dari 80

**Untuk setiap tablet, tambahkan jumlah yang terlarut dalam dapar fosfat pH 7,5 dari Fase 1 ke Jumlah terlarut pada tiap titik waktu dari Fase 2. Jumlah terlarut dinyatakan berdasarkan jumlah nifedipin yang tertera pada etiket.*

Persentase kumulatif jumlah nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang harus larut dari jumlah yang tertera pada etiket pada titik waktu pengambilan alikot memenuhi kriteria *Tabel Keberterimaan 2* seperti tertera pada *Disolusi* <1231>.

Untuk tablet nifedipin 60 mg: Fase 1

Media disolusi: 900 mL; *dapar fosfat 0,05M pH 7,5.*

Alat tipe 2: 100 rpm.

Waktu: 25 menit.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nifedipin BPFI,* larutkan dalam *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,067 mg per mL. *[Catatan Jika perlu gunakan metanol P tidak lebih 10% dari volume akhir untuk membantu melarutkan nifedipin.]*

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot yang telah disaring melalui penyaring yang sesuai.

Prosedur [Catatan Setelah mencapai waktu, ambil tablet dari labu disolusi, letakkan pada sinker, dan pindahkan tablet dan sinker ke labu disolusi berisi media disolusi untuk Fase 2.] Lakukan penetapan jumlah nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang dilepaskan pada *Fase 1* dengan mengukur serapan

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan uji dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 238 nm, menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko.

Untuk tablet nifedipin 60 mg: Fase 2

Media disolusi: 900 mL; *cairan lambung buatan P* tanpa enzim, mengandung *natrium dodesil sulfat P* 0,5%, pH 1,2.

Alat tipe 2: 100 rpm.

Waktu: 1, 4, 8, dan 12 jam.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nifedipin BPFI,* larutkan dalam *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,067 mg per mL. *[Catatan Jika perlu gunakan metanol P tidak lebih 10% dari volume akhir untuk membantu melarutkan nifedipin.]*

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot yang telah disaring melalui penyaring yang sesuai.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang terlarut pada *Fase 2* dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 238 nm, menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko.

Toleransi Persentase nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang harus terlarut tertera pada *Tabel 4.*

Tabel 4

Waktu (jam)	Jumlah terlarut* (%)
1	Tidak lebih dari 30
4	40-70
8	Tidak kurang dari 70
12	Tidak kurang dari 80

**Untuk setiap tablet, tambahkan jumlah yang terlarut dalam dapar fosfat pH 7,5 dari Fase 1 ke Jumlah terlarut pada tiap titik waktu dari Fase 2. Jumlah terlarut dinyatakan berdasarkan jumlah nifedipin yang tertera pada etiket.*

Persentase kumulatif jumlah nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang harus lepas dan larut dari jumlah yang tertera pada etiket, pada titik waktu pengambilan alikot memenuhi kriteria *Tabel Keberterimaan 2* seperti tertera pada *Disolusi* <1231>.

UJI 4 Jika sediaan memenuhi uji ini, pada etiket harus dicantumkan memenuhi syarat *Uji Disolusi 4 FI.*

Media disolusi: 900 mL; *cairan lambung buatan P* tanpa enzim, mengandung *natrium dodesil sulfat P* 0,5%, pH 1,2.

Alat tipe 2: 100 rpm.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Waktu: 1, 4 dan 12 jam.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nifedipin BPFI,* larutkan dalam *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,067 mg per mL untuk tablet nifedipin 60 mg dan 0,034 mg per mL untuk tablet nifedipin 30 mg. *[Catatan Jika perlu gunakan metanol P tidak lebih 10% dari volume akhir untuk membantu melarutkan nifedipin.]*

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot yang telah disaring melalui penyaring yang sesuai.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 238 nm menggunakan sel 1-cm, menggunakan *Media disolusi* sebagai blangko.

Toleransi Persentase nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang harus terlarut untuk tablet nifedipin 30 mg tertera pada *Tabel 5* dan untuk tablet nifedipin 60 mg tertera pada *Tabel 6.*

Tabel 5

Waktu (jam)	Jumlah terlarut* (%)
1	12-35
4	44-67
12	Tidak kurang dari 80

**Jumlah terlarut dinyatakan berdasarkan jumlah nifedipin yang tertera pada etiket.*

Tabel 6

Waktu (jam)	Jumlah terlarut* (%)
1	10-30
4	40-63
12	Tidak kurang dari 80

**Jumlah terlarut dinyatakan berdasarkan jumlah nifedipin yang tertera pada etiket.*

Persentase kumulatif jumlah nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang harus lepas dan larut dari jumlah yang tertera pada etiket pada titik waktu pengambilan alikot memenuhi kriteria *Tabel Keberterimaan 2* seperti tertera pada *Disolusi* <1231>.

UJI 5 Jika sediaan memenuhi uji ini, pada etiket harus dicantumkan memenuhi syarat *Uji Disolusi 5 FI*.

Media disolusi: 50 mL; air.

Alat tipe 7: 30 *dips* per menit. Lakukan seperti tertera pada *Pelepasan obat* <961>. Gunakan batang akrilik 25-cm, sisi tablet ditempelkan pada batang dengan bantuan lem tidak larut air. Gunakan tabung uji dengan diameter

KEMENTERIAN KESEHATAN

25-mm dan panjang 150-200 mm sebagai wadah larutan. Pertahankan suhu tangas air pada 37±0,5°.

Waktu : 4, 12, dan 24 jam.

Pengencer A Gunakan campuran *metanol P-asetonitril P* (1:1).

Pengencer B Gunakan campuran *Pengencer A*-air (1:1).

Larutan baku persediaan Gunakan larutan 0,50 mg per mL *Nifedipin BPFI* dengan cara berikut. Timbang saksama sejumlah *Nifedipin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan *Pengencer A* sebanyak 50% dari volume labu. Encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan secara kuantitatif dengan *Pengencer B* hingga kadar lebih kurang 0,01; 0,05 dan 0,20 mg per mL yang digunakan untuk pengujian pada interval waktu 4, 12, dan 24 jam.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot yang telah disaring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm. Jika perlu encerkan dengan *Pengencer A* dan air, hingga diperoleh campuran air-*metanol P-asetonitril P* (2:1:1).

Prosedur [Catatan Untuk periode 4 jam, tetapkan serapan pada 456 nm, dan gunakan penetapan ini untuk mengoreksi pengaruh bahan tambahan tablet.] Lakukan penetapan jumlah nifedipin, yang dilepaskan pada setiap interval waktu dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 238 nm menggunakan sel 0,5-cm, menggunakan *Pengencer B* sebagai blangko.

Toleransi Persentase nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang harus terlarut tertera pada *Tabel 7.*

Tabel 7

Waktu (jam)	Jumlah terlarut* (%)
4	Tidak lebih dri 14
12	39-75
24	Tidak kurang dari 75

**Jumlah terlarut dinyatakan berdasarkan jumlah nifedipin yang tertera pada etiket.*

Persentase kumulatif jumlah nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang harus larut dari jumlah yang tertera pada etiket pada titik waktu pengambilan alikot memenuhi kriteria *Tabel Keberterimaan 2* seperti tertera pada *Disolusi* <1231>.

UJI 6 Jika sediaan memenuhi uji ini, pada etiket harus dicantumkan memenuhi syarat *Uji Disolusi 6 FI.*

KEMENTERIAN KESEHATAN

Media disolusi: 900 mL; *cairan lambung buatan P* tanpa enzim, mengandung *natrium dodesil sulfat P* 0,5%, pH 1,2, dideaerasi.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 1, 4, dan 12 jam.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Nifedipin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,33 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan secara kuantitatif dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,03 mg per mL.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot yang telah disaring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 329 nm menggunakan sel 0,5-cm dan *Media disolusi* sebagai blangko.

Toleransi Persentase nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang harus terlarut tertera pada *Tabel 8*.

Tabel 8

Waktu (jam)	Jumlah terlarut* (%)
1	Tidak lebih dari 15
4	20-40
12	Tidak kurang dari 80

**Jumlah terlarut dinyatakan berdasarkan jumlah nifedipin yang tertera pada etiket.*

Persentase kumulatif jumlah nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang harus larut dari jumlah yang tertera pada etiket pada titik waktu pengambilan alikot memenuhi kriteria *Tabel Keberterimaan 2* seperti tertera pada *Disolusi* <1231>.

UJI 7 Jika sediaan memenuhi uji ini, pada etiket harus dicantumkan memenuhi syarat *Uji Disolusi 7 FI*.

Media disolusi: 900 mL; *cairan lambung buatan P* tanpa enzim, mengandung *natrium dodesil sulfat P* 0,5%, pH 1,2.

Alat tipe 2: 100 rpm dengan *three-prong sinker.*

Waktu: 1, 4, dan 12 jam.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nifedipin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang (*L*/900) mg per mL. *L* adalah jumlah nifedipin dalam mg

jdih.kemkes.go.id

per tablet seperti yang tertera pada etiket. Jika perlu gunakan *metanol P* tidak lebih 6-7% dari volume akhir pada pengenceran pertama.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot yang telah disaring melalui penyaring yang sesuai.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 238 nm menggunakan *"flow cell"* 1-mm dan *Media disolusi* sebagai blangko.

Toleransi Persentase nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang harus terlarut tertera pada *Tabel 9*.

Tabel 9

Waktu (jam)	Jumlah terlarut* (%)
1	Tidak lebih dari 15
4	25-50
12	Tidak kurang dari 80

**Jumlah terlarut dinyatakan berdasarkan jumlah nifedipin yang tertera pada etiket.*

Persentase kumulatif jumlah nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang harus larut dari jumlah yang tertera pada etiket pada titik waktu pengambilan alikot memenuhi kriteria *Tabel Keberterimaan 2* seperti tertera pada *Disolusi* <1231>.

UJI 8 Jika sediaan memenuhi uji ini, pada etiket harus dicantumkan memenuhi syarat *Uji Disolusi 8 FI*.

Media disolusi tahap asam: 250 mL; *cairan lambung buatan P* tanpa enzim, mengandung *polisorbat 80 P* 3%, pH 1,2.

Alat tipe 3: 20 *dips* per menit, dengan penyaring polipropilen 20 mesh pada dasar; waktu tetes 1 menit. Tablet secara otomatis berpindah ke set wadah berikutnya untuk setiap titik waktu.

Waktu: 1 jam

Media disolusi tahap dapar: 250 mL; dapar natrium fosfat 0,01 M mengandung *polisorbat 80 P* 3%, pH 6,8 yang dibuat dengan cara berikut. Timbang lebih kurang 8,3 g *natrium fosfat monobasa P* dan 1 g *natrium hidroksida P,* larutkan dan encerkan dengan 6 L air. Atur pH hingga 6,8±0,05 dengan penambahan *natrium hidroksida P encer* atau *asam fosfat P*. Tambahkan 180 g *polisorbat 80 P*.

Waktu: 2, 8, 12 dan 24 jam.

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

Fase gerak Gunakan campuran *asetonitril P-metanol P*-air (35:35:30). Saring dan awaudarakan.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Nifedipin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi tahap dapar* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. Jika perlu gunakan *metanol P* 40% dari volume akhir.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Media disolusi tahap dapar* hingga kadar lebih kurang $(L/1000)$ mg per mL. *L* adalah jumlah nifedipin dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot yang telah disaring melalui penyaring yang sesuai.

Sistem kromatografi Kromatograf cair dilengkapi dengan detektor 338 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,7 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, terlarut pada setiap waktu (Q_T) dengan rumus:

Pada 1 jam (Q_1):

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

Pada 2 jam (Q_2):

$$\left(\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right) \times V \times 100\right) + Q_1$$

Pada 8 jam (Q_8):

$$\left(\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right) \times V \times 100\right) + Q_2$$

Pada 12 jam (Q_{12}):

$$\left(\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right) \times V \times 100\right) + Q_8$$

Pada 24 jam (Q_{24}):

KEMENTERIAN KESEHATAN

$$\left(\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{L}\right) \times V \times 100\right) + Q_{12}$$

r_U dan r_S adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. C_S adalah kadar *Nifedipin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; L adalah jumlah nifedipin dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket; V adalah volume *Media disolusi*, 250 mL.

Toleransi pada tahap asam Dalam waktu 1 jam harus larut tidak lebih dari 5% nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Toleransi pada tahap dapar Persentase nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang harus terlarut tertera pada *Tabel 10*.

Tabel 10

Waktu (jam)	Jumlah terlarut* (%)
1	Tidak lebih dari 5
2	0-10
8	25-60
12	45-85
24	Tidak kurang dari 80

**Jumlah terlarut dinyatakan berdasarkan jumlah nifedipin yang tertera pada etiket.*

Persentase kumulatif jumlah nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang harus larut dari jumlah yang tertera pada etiket pada titik waktu pengambilan alikot memenuhi kriteria *Tabel Keberterimaan 2* seperti tertera pada *Disolusi* <1231>.

UJI 9 Jika sediaan memenuhi uji ini, pada etiket harus dicantumkan memenuhi syarat *Uji Disolusi 9 FI*.

Dapar fosfat-sitrat 0,03 M Timbang saksama sejumlah *natrium fosfat dibasa P* dan *asam sitrat monohidrat P*, larutkan dan encerkan dalam air hingga kadar berturut-turut 4,1 g per L dan 0,475 g per L. Tambahkan sejumlah *natrium dodesil sulfat P* ke dalam larutan hingga kadar 10 g per L. Atur pH hingga 6,8 dengan penambahan *asam fosfat P*. Larutan mengandung *natrium dodesil sulfat P 1%*.

Media disolusi: 900 mL *Dapar fosfat-sitrat 0,03 M*.

Alat tipe 2: 50 rpm, dengan *sinker* yang sesuai.

Waktu: 3, 6, dan 12 jam.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Nifedipin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,33 mg per mL.

jdih.kemkes.go.id

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan secara kuantitatif dengan *Media disolusi* hingga kadar seperti tertera pada *Tabel 11.*

Tabel 11

Kekuatan tablet (mg)	Kadar (mg per mL)
30	0,033
60	0,066
90	0,099

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot yang telah disaring melalui penyaring yang sesuai.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 346 nm menggunakan sel 1-cm, dan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung kadar nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, terlarut pada setiap waktu *(Ci)*, dengan rumus:

$$\left(\frac{A_i}{A_S}\right) \times C_S$$

A_i adalah serapan *Larutan uji* pada tiap titik waktu pengambilan alikot; A_S adalah serapan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Nifedipin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku.*

Hitung persentase nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang harus larut dari jumlah yang tertera pada etiket pada tiap titik waktu *(i)*, dengan rumus:

$$Pada\ 3\ jam = C_3 \times V \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

$$Pada\ 6\ jam = \{[C_6 \times (V - V_S)] + (C_3 \times V_S)\} \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

$$Pada\ 12\ jam = \langle\{C_{12} \times [V - (2 \times V_S)]\} + [(C_6 + C_3) \times V_S]\rangle \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

C_i adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* pada tiap titik waktu pengambilan alikot (3, 6 dan 12 jam); V adalah volume *Media disolusi,* 900 mL; V_S adalah volume *Larutan uji* dalam mL yang diambil pada tiap titik waktu (3, 6 dan 12 jam); L adalah jumlah nifedipin dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket;

Toleransi Persentase nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang harus terlarut tertera pada *Tabel 12.*

Tabel 12

Waktu (jam)	Jumlah terlarut* (%)	
	Tablet Nifedipin 30 mg dan 60 mg	Tablet Nifedipin 90 mg
3	15-40	10-35
6	43-73	40-65
12	Tidak kurang dari 80	Tidak kurang dari 80

**Jumlah terlarut dinyatakan berdasarkan jumlah nifedipin yang tertera pada etiket.*

jdih.kemkes.go.id

Persentase kumulatif jumlah nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang harus larut dari jumlah yang tertera pada etiket pada titik waktu pengambilan alikot memenuhi kriteria *Tabel Keberterimaan 2* seperti tertera pada *Disolusi* <1231>.

UJI 10 Jika sediaan memenuhi uji ini, pada etiket harus dicantumkan memenuhi syarat *Uji Disolusi 10 FI.*

Dapar fosfat pH 6,8 Timbang lebih kurang 442,1 g *natrium fosfat dibasa P* dan 38 g *asam sitrat P,* masukkan dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dalam air. Tambahkan 10 mL *asam fosfat P* dan encerkan dengan air sampai tanda. Ambil 150 mL larutan, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 60 g *natrium dodesil sulfat P* dan tambahkan 11.850 mL air, campur. Atur pH hingga 6,8 dengan penambahan *asam fosfat P* atau *natrium hidroksida P.* Larutan mengandung *natrium dodesil sulfat P* 0,5%.

Media disolusi: 900 mL *Dapar fosfat pH 6,8.*

Alat tipe 2: 50 rpm dengan *sinker* seperti *Gambar 2A* pada *Disolusi <1231>.*

Waktu: 2, 8, dan 16 jam.

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

Fase gerak Gunakan campuran *metanol P*-air (60:40). Saring dan awaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 12 mg *Nifedipin BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, larutkan dengan 20 mL *metanol P* encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Larutan mengandung 0,06 mg per mL nifedipin. *[Catatan Jika perlu sonikasi].*

Larutan uji Pipet 10 mL alikot pada tiap titik waktu, saring melalui penyaring yang sesuai.

Sistem kromatografi Kromatograf cair dilengkapi dengan detektor 380 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 7,5 mm yang berisi bahan pengisi *L60* dengan ukuran partikel 3,5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 45°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung kadar nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, terlarut pada setiap waktu *(C_i)* dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak *Larutan uji* pada tiap titik waktu; r_S adalah respons puncak *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Nifedipin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*.

Hitung persentase nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang harus larut dari jumlah yang tertera pada etiket pada tiap titik waktu *(i)*, dengan rumus:

$$Pada\ 2\ jam = C_2 \times V \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

$$Pada\ 8\ jam = \{[C_8 \times (V - V_S)] + (C_2 \times V_S)\} \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

$$Pada\ 16\ jam = \langle\{C_{16} \times [V - (2 \times V_S)]\} + [(C_8 + C_2) \times V_S]\rangle \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

C_i adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* pada tiap waktu (2, 8 dan 16 jam); V adalah volume *Media disolusi,* 900 mL; V_S adalah volume *Larutan uji* dalam mL yang diambil pada tiap waktu (2, 8 dan 16 jam); L adalah jumlah nifedipin dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket;

Toleransi Persentase nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang harus terlarut tertera pada *Tabel 13*.

Tabel 13

Waktu (jam)	Jumlah terlarut* (%)	
	Tablet Nifedipin 30 mg dan 60 mg	Tablet Nifedipin 90 mg
2	Tidak lebih dari 30	Tidak lebih dari 15
8	53-83	35-58
16	Tidak kurang dari 80	Tidak kurang dari 75

**Jumlah terlarut dinyatakan berdasarkan jumlah nifedipin yang tertera pada etiket.*

Persentase jumlah nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang harus larut dari jumlah yang tertera pada etiket pada titik waktu pengambilan alikot memenuhi kriteria *Tabel Keberterimaan 2* seperti tertera pada *Disolusi* <1231>.

UJI 11 Jika sediaan memenuhi uji ini, pada etiket harus dicantumkan memenuhi syarat *Uji Disolusi 11 FI.*

Media disolusi: 900 mL Larutan *natrium dodesil sulfat P* 1,25%.

Alat tipe 2: 100 rpm.

Waktu: 1, 2, 4, dan 10 jam.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan baku Untuk tablet nifedipin 30 mg. Timbang saksama sejumlah *Nifedipin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *metanol P* tidak lebih 1% dari volume akhir, encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,033 mg per mL. *[Jika perlu sonikasi]*.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot pada tiap titik waktu, saring melalui penyaring yang sesuai.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* menggunakan sistem disolusi otomatis dengan perangkat lunak yang sesuai, pada panjang gelombang serapan antara 230 dan 246 nm, dihitung dari selisih nilai turunan pertama pada panjang gelombang maksimum dan minimum dalam rentang tersebut, menggunakan sel 1-mm dan *Media disolusi* sebagai blangko.

Toleransi Persentase nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang harus terlarut tertera pada *Tabel 14*.

Tabel 14 Untuk Tablet Nifedipin 30 mg

Waktu (jam)	Jumlah terlarut* (%)
1	Tidak lebih dari 25
2	15-40
4	35-70
10	Tidak kurang dari 85

**Jumlah terlarut dinyatakan berdasarkan jumlah nifedipin yang tertera pada etiket.*

Persentase kumulatif nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang harus larut dari jumlah yang tertera pada etiket pada titik waktu pengambilan alikot memenuhi kriteria *Tabel Keberterimaan 2* seperti tertera pada *Disolusi* <1231>.

UJI 12 Jika sediaan memenuhi uji ini, pada etiket harus dicantumkan memenuhi syarat *Uji Disolusi 12 FI*.

Dapar fosfat pH 6,8 Timbang lebih kurang 6 g *natrium fosfat dibasa P* masukkan dalam labu tentukur 1000-mL yang berisi 800 mL air, tambahkan 112 mL *natrium hidroksida 0,2 N*. Campur hingga larut dan encerkan dengan air sampai tanda. Atur pH hingga 6,8 dengan penambahan *asam fosfat P* atau *natrium hidroksida P*. Tambahkan lebih kurang 12,5 g *natrium dodesil sulfat P* ke dalam larutan ini. Larutan mengandung *natrium dodesil sulfat P* 1,25%.

Media disolusi: 900 mL *Dapar fosfat pH 6,8*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 2, 6, 8 dan 16 jam.

Larutan baku Untuk tablet nifedipin 60 mg. Timbang saksama sejumlah *Nifedipin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan

KEMENTERIAN KESEHATAN

metanol P tidak lebih 1% dari volume akhir, encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,067 mg per mL. *[Jika perlu sonikasi]*.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot pada tiap titik waktu, saring melalui penyaring yang sesuai.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* menggunakan sistem disolusi otomatis dengan perangkat lunak yang sesuai, pada panjang gelombang serapan antara 230 dan 246 nm, dihitung dari selisih nilai turunan pertama pada panjang gelombang maksimum dan minimum dalam rentang tersebut, menggunakan sel 1-mm dan *Media disolusi* sebagai blangko.

Toleransi Persentase nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang harus terlarut tertera pada *Tabel 15*.

Tabel 15 Untuk Tablet Nifedipin 60 mg

Waktu (jam)	Jumlah terlarut* (%)
2	Tidak lebih dari 20
6	28-53
8	43-68
16	Tidak kurang dari 80

**Jumlah terlarut dinyatakan berdasarkan jumlah nifedipin yang tertera pada etiket.*

Persentase kumulatif nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang harus larut dari jumlah yang tertera pada etiket pada titik waktu pengambilan alikot memenuhi kriteria *Tabel Keberterimaan 2* seperti tertera pada *Disolusi* <1231>.

UJI 13 Jika sediaan memenuhi uji ini, pada etiket harus dicantumkan memenuhi syarat *Uji Disolusi 13 FI*.

Media disolusi: 900 mL *cairan lambung buatan P* tanpa enzim, mengandung *natrium dodesil sulfat P* 0,5%, pH 1,2.

Alat tipe 2: 100 rpm dengan *sinker* yang sesuai.

Waktu untuk tablet Nifedipin 30 dan 60 mg: 1, 4, 6 dan 10 jam.

Waktu untuk tablet Nifedipin 90 mg: 1, 4, 6 dan 12 jam.

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

Fase gerak Gunakan campuran air-*metanol P-asetonitril P-asam fosfat P* (45:30:25:0,1). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Nifedipin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,68 mg per mL.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan secara kuantitatif dengan *Media disolusi* hingga kadar seperti tertera pada *Tabel 16.*

Tabel 16

Kekuatan tablet (mg)	Kadar (mg per mL)
30	0,0336
60	0,0672
90	0,1008

Larutan uji Pada tiap titik waktu, pipet 10 mL alikot dan ganti dengan sejumlah volume sama *Media disolusi.* Saring melalui penyaring yang sesuai dan buang beberapa mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatograf cair dilengkapi dengan detektor 338 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf. Lakukan kromatografi selama tidak kurang dari 1,6 kali waktu retensi nifedipin, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung kadar nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, terlarut pada setiap waktu *(C_i)* dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak *Larutan uji* pada tiap titik waktu; r_S adalah respons puncak *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Nifedipin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku.*

Hitung persentase nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang harus larut dari jumlah yang tertera pada etiket pada tiap titik waktu *(i)*, dengan rumus:

$$Pada\ titik\ pertama = C_1 \times V \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

$$Pada\ titik\ kedua = [(C_2 \times V) + (C_1 \times V_S)] \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

$$Pada\ titik\ ketiga = \{(C_3 \times V) + [(C_2 + C_1) \times V_S]\} \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

$$Pada\ titik\ keempat = \{(C_4 \times V) + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_S]\} \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

C_i adalah kadar nifedipin dalam mg per mL *Larutan uji* pada tiap titik waktu; V adalah volume *Media disolusi,* 900 mL; V_S adalah volume *Larutan uji* dalam mL yang diambil pada tiap titik waktu; L adalah jumlah nifedipin dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket;

KEMENTERIAN KESEHATAN

Toleransi Persentase nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang harus terlarut untuk tablet Nifedipin 30 dan 60 mg tertera pada *Tabel 17* dan untuk tablet Nifedipin 90 mg pada *Tabel 18*.

Tabel 17

Waktu (jam)	Jumlah terlarut* (%)
1	3-13
4	29-54
6	52-77
10	Tidak kurang dari 80

**Jumlah terlarut dinyatakan berdasarkan jumlah nifedipin yang tertera pada etiket.*

Tabel 18

Waktu (jam)	Jumlah terlarut* (%)
1	3-13
4	27-52
6	45-70
12	Tidak kurang dari 80

**Jumlah terlarut dinyatakan berdasarkan jumlah nifedipin yang tertera pada etiket.*

Persentase nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang harus larut dari jumlah yang tertera pada etiket pada titik waktu pengambilan alikot memenuhi kriteria *Tabel Keberterimaan 2* seperti tertera pada *Disolusi* <1231>.

UJI 15 Jika sediaan memenuhi uji ini, pada etiket harus dicantumkan memenuhi syarat *Uji Disolusi 15 FI.*

Dapar fosfat pH 6,8 Timbang 7,8 g *natrium fosfat monobasa dihidrat P* dan 0,9 g *natrium hidroksida P,* masukkan dalam labu tentukur 1000-mL larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Atur pH hingga 6,8 dengan penambahan *asam fosfat P* atau *natrium hidroksida P.* Pada 1 L larutan larutkan 5 g *natrium dodesil sulfat P,* larutan mengandung *natrium dodesil sulfat P* 0,5%.

Media disolusi: 900 mL *Dapar fosfat pH 6,8.*

Alat tipe 2: 50 rpm dengan *sinker* yang sesuai.

Waktu: 2, 8, 12 dan 24 jam.

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

Fase gerak Gunakan campuran *metanol P*-air (60:40). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Nifedipin BPFI,* larutkan dalam *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,06 mg per mL untuk tablet

KEMENTERIAN KESEHATAN

Nifedipin 60 atau 90 mg dan 0,03 mg per mL untuk tabler nifedipin 30 mg. *[Catatan Jika perlu gunakan metanol P tidak lebih 10% dari volume akhir.]*

Larutan uji Pipet 10 mL alikot pada tiap titik waktu, saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm, buang 2-3 mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatograf cair dilengkapi dengan detektor 380 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 7,5 cm yang berisi bahan pengisi *L60* dengan ukuran partikel 3,5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 45°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf. Lakukan kromatografi selama tidak kurang dari 2 kali waktu retensi nifedipin, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung kadar nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, terlarut pada setiap titik waktu *(C_i)* dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak *Larutan uji* pada tiap titik waktu; r_S adalah respons puncak *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Nifedipin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku.*

Hitung persentase nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang harus larut dari jumlah yang tertera pada etiket pada tiap titik waktu *(i)*, dengan rumus:

$$Pada\ 2\ jam = C_2 \times V \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

$$Pada\ 8\ jam = \{[C_8 \times (V - V_S)] + (C_2 \times V_S)\} \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

$$Pada\ 12\ jam = \langle\{C_{12} \times [V - (2 \times V_S)]\} + [(C_8 + C_2) \times V_S]\rangle \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

$$Pada\ 24\ jam = \langle\{C_{24} \times [V - (3 \times V_S)]\} + [(C_{12} + C_8 + C_2) \times V_S]\rangle \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

C_i adalah kadar nifedipin dalam mg per mL *Larutan uji* pada tiap titik waktu (2, 8, 12 dan 24 jam); V adalah volume *Media disolusi,* 900 mL; V_S adalah volume *Larutan uji* dalam mL yang diambil pada tiap titik waktu (2, 8, 12 dan 24 jam); L adalah jumlah nifedipin dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket;

Toleransi Persentase nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang harus terlarut tertera pada *Tabel 19*.

jdih.kemkes.go.id

Tabel 19

Waktu (jam)	Jumlah terlarut* (%)
2	Tidak lebih dari 20
8	29-49
12	51-71
24	Tidak kurang dari 80

**Jumlah terlarut dinyatakan berdasarkan jumlah nifedipin yang tertera pada etiket.*

Persentase nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang harus larut dari jumlah yang tertera pada etiket pada titik waktu pengambilan alikot memenuhi kriteria *Tabel Keberterimaan 2* seperti tertera pada *Disolusi* <1231>.

UJI 16 Jika sediaan memenuhi uji ini, pada etiket harus dicantumkan memenuhi syarat *Uji Disolusi 16 FI.*

Dapar fosfat pH 6,8 Timbang 4,1 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P* masukkan ke dalam labu tentukur 1 L, tambahkan 0,13 mL *asam fosfat P* dan 0,475 g *asam sitrat anhidrat P.* Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Atur pH hingga 6,8 dengan penambahan *asam fosfat P* atau *natrium hidroksida P.* Tambahkan 10 g *natrium dodesil sulfat P,* larutan mengandung *natrium dodesil sulfat P 1%.*

Media disolusi: 900 mL *Dapar fosfat pH 6,8,* deaerasi.

Alat tipe 2: 50 rpm dengan *sinker* yang sesuai.

Waktu: 2, 8, 12 dan 20 jam.

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

Fase gerak Gunakan campuran air-*metanol P* (50:50). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Nifedipin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang (*L*/900) mg per mL. *L* adalah jumlah nifedipin dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket.

Larutan uji Gunakan sejumlah alikot yang telah disaring melalui penyaring yang sesuai.

Sistem kromatografi Kromatograf cair dilengkapi dengan detektor 350 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam

KEMENTERIAN KESEHATAN

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 25 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf. Lakukan kromatografi selama tidak kurang dari 1,6 kali waktu retensi nifedipin, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung kadar nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, terlarut pada setiap titik waktu *(C_i)* dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak *Larutan uji* pada tiap titik waktu; r_S adalah respons puncak *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Nifedipin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku.*

Hitung persentase nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang harus larut dari jumlah yang tertera pada etiket pada tiap titik waktu *(i)*, dengan rumus:

$$Pada\ 2\ jam = C_2 \times V \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

$$Pada\ 8\ jam = \{[C_8 \times (V - V_S)] + (C_2 \times V_S)\} \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

$$Pada\ 12\ jam = \langle\{C_{12} \times [V - (2 \times V_S)]\} + [(C_8 + C_2) \times V_S]\rangle \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

$$Pada\ 20\ jam = \langle\{C_{20} \times [V - (3 \times V_S)]\} + [(C_{12} + C_8 + C_2) \times V_S]\rangle \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

C_i adalah kadar nifedipin dalam mg per mL *Larutan uji* pada tiap titik waktu (2, 8, 12 dan 20 jam); V adalah volume *Media disolusi,* 900 mL; V_S adalah volume *Larutan uji* dalam mL yang diambil pada tiap titik waktu (2, 8, 12 dan 20 jam); L adalah jumlah nifedipin dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket;

Toleransi Persentase nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang harus terlarut tertera pada *Tabel 20*.

Tabel 20

Waktu (jam)	Jumlah terlarut* (%)
2	Tidak lebih dari 10
8	21-41
12	42-62
20	Tidak kurang dari 80

**Jumlah terlarut dinyatakan berdasarkan jumlah nifedipin yang tertera pada etiket.*

Persentase nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang harus larut dari jumlah yang tertera pada etiket pada titik waktu pengambilan alikot memenuhi kriteria *Tabel Keberterimaan 2* seperti tertera pada *Disolusi* <1231>.

KEMENTERIAN KESEHATAN

UJI 17 Jika sediaan memenuhi uji ini, pada etiket harus dicantumkan memenuhi syarat *Uji Disolusi 17 FI.*

Media disolusi 1 Gunakan 1 L *cairan lambung buatan LP* tanpa enzim. Atur pH hingga 1,2 dengan penambahan *asam hidroklorida P* atau *natrium hidroksida P.* Tambahkan 5 g *natrium dodesil sulfat P,* aduk hingga larut.

Media disolusi 2 Gunakan 1 L *cairan lambung buatan LP* tanpa enzim. Atur pH hingga 1,2 dengan penambahan *asam hidroklorida P* atau *natrium hidroksida P.* Tambahkan 10 g *natrium dodesil sulfat P,* aduk hingga larut.

Media disolusi untuk tablet Nifedipin 30 dan 60 mg: 900 mL *Media disolusi 1*

Media disolusi untuk tablet Nifedipin 90 mg: 900 mL *Media disolusi 2.*

Alat tipe 2: 100 rpm dengan *three-prong sinker* yang sesuai.

Waktu: 1, 6 dan 14 jam.

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

Larutan A Pipet 1 mL *asam fosfat P,* masukkan ke dalam labu tentukur yang berisi 1000 mL air.

Fase gerak Gunakan campuran *Larutan A-asetonitril P-metanol P* (50:25:25). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Nifedipin BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan sejumlah *metanol P* tidak lebih 20% dari volume akhir. Jika perlu sonikasi. Encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,33 mg per mL. Segera buat *Larutan baku* setelah pembuatan *Larutan baku persediaan.*

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang (*L*/900) mg per mL. *L* adalah jumlah nifedipin dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket.

Larutan uji Pada setiap titik waktu, ambil alikot sebanyak volume yang diketahui dan gantikan dengan *Media disolusi* dengan volume yang sama. Gunakan alikot yang telah disaring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm, buang sejumlah filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatograf cair dilengkapi dengan detektor 238 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*:

KEMENTERIAN KESEHATAN

faktor ikutan antara 0,8 dan 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. Lakukan kromatografi selama tidak kurang dari 2,0 kali waktu retensi nifedipin, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung kadar nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, terlarut pada setiap titik waktu *(C_i)* dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak *Larutan uji* pada tiap titik waktu; r_S adalah respons puncak *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Nifedipin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku.*

Hitung persentase nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang harus larut dari jumlah yang tertera pada etiket pada tiap titik waktu *(i)*, dengan rumus:

$$Pada\ 1\ jam = C_1 \times V \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

$$Pada\ 6\ jam = [(C_6 \times V) + (C_1 \times V_S)] \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

$$Pada\ 14\ jam = \{(C_{14} \times V) + [(C_6 + C_1) \times V_S]\} \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

C_i adalah kadar nifedipin dalam mg per mL *Larutan uji* pada tiap waktu (1, 6 dan 14 jam); V adalah volume *Media disolusi,* 900 mL; V_S adalah volume *Larutan uji* dalam mL yang diambil pada tiap titik waktu (1, 6 dan 14 jam); L adalah jumlah nifedipin dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket;

Toleransi Persentase nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang harus terlarut tertera pada *Tabel 21*.

Tabel 21

Waktu (jam)	Jumlah terlarut* (%)	
	Tablet Nifedipin 30 mg dan 60 mg	Tablet Nifedipin 90 mg
1	Tidak lebih dari 12	Tidak lebih dari 10
6	40-60	43-63
14	Tidak kurang dari 80	Tidak kurang dari 80

**Jumlah terlarut dinyatakan berdasarkan jumlah nifedipin yang tertera pada etiket.*

Persentase nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang harus larut dari jumlah yang tertera pada etiket pada titik waktu pengambilan alikot memenuhi kriteria *Tabel Keberterimaan 2* seperti tertera pada *Disolusi* <1231>.

UJI 18 Jika sediaan memenuhi uji ini, pada etiket harus dicantumkan memenuhi syarat *Uji Disolusi 18 FI.* Pastikan *"laser-hole"* tablet, menghadap ke atas saat tablet dimasukkan ke dalam alat disolusi.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Cairan lambung buatan Gunakan 1 L *cairan lambung buatan LP* tanpa enzim. Atur pH hingga 1,2 dengan penambahan *asam hidroklorida P* atau *natrium hidroksida P.* Tambahkan 5 g *natrium dodesil sulfat P,* aduk hingga larut, jika perlu deaerasi.

Media disolusi: 900 mL *Cairan lambung buatan.*

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 4, 12 dan 24 jam.

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

Fase gerak Gunakan campuran *asetonitril P-metanol P*-air (35:35:30). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Nifedipin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 2,2 mg per mL. Jika perlu sonikasi.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang (L/900) mg per mL. L adalah jumlah nifedipin dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket.

Larutan uji Pada setiap titik waktu, ambil alikot sebanyak volume yang diketahui dan gantikan dengan *Media disolusi* dengan volume yang sama. Gunakan alikot yang telah disaring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm, buang sejumlah filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatograf cair dilengkapi dengan detektor 338 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 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. Lakukan kromatografi selama tidak kurang dari 2,0 kali waktu retensi nifedipin, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung kadar nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, terlarut pada setiap titik waktu *(C_i)* dengan rumus:

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

r_i adalah respons puncak *Larutan uji* pada tiap titik waktu; r_S adalah respons puncak *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Nifedipin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*.

Hitung persentase nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang harus larut dari jumlah yang tertera pada etiket pada tiap titik waktu *(i)*, dengan rumus:

$$Pada\ 4\ jam = C_4 \times V \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

$$Pada\ 12\ jam = [(C_{12} \times V) + (C_4 \times V_S)] \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

$$Pada\ 24\ jam = \{(C_{24} \times V) + [(C_{12} + C_4) \times V_S]\} \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

C_i adalah kadar nifedipin dalam mg per mL *Larutan uji* pada tiap titik waktu (4, 12, dan 24 jam); V adalah volume *Media disolusi,* 900 mL; V_S adalah volume *Larutan uji* dalam mL yang diambil pada tiap titik waktu (4, 12, dan 24 jam); L adalah jumlah nifedipin dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket;

Toleransi Persentase nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang harus terlarut tertera pada *Tabel 22*.

Tabel 22

Waktu (jam)	Jumlah terlarut* (%)
4	Tidak lebih dari 20
12	40-60
24	Tidak kurang dari 80

**Jumlah terlarut dinyatakan berdasarkan jumlah nifedipin yang tertera pada etiket.*

Persentase nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, yang harus larut dari jumlah yang tertera pada etiket pada titik waktu pengambilan alikot memenuhi kriteria *Tabel Keberterimaan 2* seperti tertera pada *Disolusi* <1231>.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Perubahan

Cemaran organik Analog nifedipin nitrofenilpiridin tidak lebih dari 2,0% dan analog nifedipin nitrosofenilpiridin tidak lebih dari 0,5%, keduanya relatif terhadap kandungan nifedipin. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Lakukan uji ini segera setelah penyiapan Larutan baku Nifedipin dan Larutan uji.]*

Fase gerak Campuran air-*asetonitril P*-*metanol P* (50:25:25). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian sesuai *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan batas kuantitatif A persediaan Timbang saksama sejumlah *Analog Nifedipin Nitrofenilpiridin BPFI,* larutkan dan encerkan dalam *metanol P* hingga kadar 1 mg per mL.

Larutan batas kuantitatif A Pipet sejumlah *Larutan batas kuantitatif A persediaan,* encerkan dalam *fase gerak* hingga kadar 6 µg per mL.

Larutan batas kuantitatif B persediaan Timbang saksama sejumlah *Analog Nifedipin Nitrosofenilpiridin BPFI,* larutkan dan encerkan dalam *metanol P* hingga kadar 1 mg per mL.

Larutan batas kuantitatif B Pipet sejumlah *Larutan batas kuantitatif B persediaan,* encerkan dalam *fase gerak* hingga kadar 1,5 µg per mL.

Larutan baku nifedipin persediaan Timbang saksama sejumlah *Nifedipin BPFI,* larutkan dan encerkan dalam *metanol P* hingga kadar 1 mg per mL.

Larutan baku nifedipin Pipet sejumlah *Larutan baku nifedipin persediaan,* encerkan dalam *fase gerak* hingga kadar 0,3 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Gunakan campuran *Larutan batas kuantitatif A-Larutan batas kuantitatif B-Larutan baku nifedipin* (1:1:1).

Larutan baku Gunakan campuran *Fase gerak-Larutan batas kuantitatif A-Larutan batas kuantitatif B* (1:1:1). *[Catatan Setiap mL larutan ini mengandung lebih kurang 2 µg Analog Nifedipin Nitrofenilpiridin BPFI dan 0,5 µg Analog Nifedipin Nitrosofenilpiridin BPFI]*

Larutan uji Gunakan sebagian *Larutan uji* dari *Penetapan kadar.*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 265 nm. Kolom pelindung berukuran 2,1 mm x 3 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dan kolom analitik berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak analog nitrofenilpiridin dan puncak analog nitrosofenilpiridin tidak kurang dari 1,5; resolusi, *R*, antara puncak analog nitrosofenilpiridin dan nifedipin tidak kurang dari 1,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10% untuk tiap analog.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase tiap analog 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 tiap analog dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar baku pembanding tiap analog yang sesuai dalam

KEMENTERIAN KESEHATAN

µg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar nifedipin dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Lakukan penetapan kadar segera setelah Larutan baku dan Larutan uji dibuat]*

Fase gerak Gunakan campuran air-*asetonitril P*-*metanol P* (50:25:25). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian sesuai *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Gunakan campuran *asetonitril P*-*metanol P* (1:1).

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Nifedipin BPFI* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar 1 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan* encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,1 mg per mL.

Larutan uji persediaan Larutkan sejumlah serbuk tablet yang setara dengan 420 mg nifedipin dalam 130 mL air masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL; atau masukkan sejumlah tablet utuh yang setara dengan 420 mg nifedipin ke dalam blender berkecepatan tinggi dengan kapasitas wadah 400 mL yang berisi 130 mL air. Homogenkan hingga diperoleh suspensi yang seragam (lebih kurang 2 menit) dan pindahkan suspensi ke dalam labu tentukur 250-mL dengan bantuan *Pengencer*. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda dan aduk selama 30 menit. Sentrifus suspensi dan gunakan beningan.

Larutan uji Pipet 3 mL *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar nifedipin lebih kurang 0,1 mg per mL, saring. *[Catatan Sisihkan sebagian Larutan uji untuk digunakan pada uji Cemaran organik].*

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 265 nm dan kolom pelindung 2,1 mm x 3 cm berisi bahan pengisi *L1* dan kolom analitik 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram

KEMENTERIAN KESEHATAN

dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

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

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

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya dan simpan pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Pada etiket, cantumkan uji disolusi yang digunakan.

KEMENTERIAN KESEHATAN

TABLET NORETISTERON

Tablet Noretindron

Norethindrone Tablets

Tablet Noretisteron mengandung noretisteron, $C_{20}H_{26}O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Noretisteron BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Campur sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg noretisteron dengan 15 mL *heksana P*, aduk sesekali selama 15 menit. Sentrifus, enaptuangkan dan buang larutan heksana. Ekstraksi residu 2 kali, tiap kali dengan 10 mL *heksana P*. Sentrifus, enaptuangkan dan buang larutan heksana. Tambahkan 25 mL *kloroform P* pada residu, kocok selama 1 sampai 2 menit, dan saring. Uapkan hingga lebih kurang 3 mL, tambahkan beberapa mL *heksana P* untuk mempercepat penghabluran dan uapkan hingga kering. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Noretisteron BPFI*.

Perubahan

Disolusi <1231>

UJI 1

Media disolusi: 900 mL *natrium lauril sulfat P* 0,5%, awaudarakan.

Alat tipe 2: 100 rpm

Waktu: 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah noretisteron, $C_{20}H_{26}O_2$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air (45:55). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pelarut Campuran *asetonitril P* - air (50:50)

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 5 mg *Noretisteron BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan *Pelarut*, sonikasi selama 5 menit dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan,

KEMENTERIAN KESEHATAN

masukkan ke dalam labu tentukur 100 mL dan encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Saring larutan menggunakan penyaring membran dengan porositas 0,45 µm.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 242 nm dan kolom 4,6 mm x 12,5 cm berisi bahan pengisi *L1,* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: 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 noretisteron, $C_{20}H_{26}O_2$, yang terlarut dengan rumus:

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

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

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 65% (Q) noretis

UJI 2

Jika sediaan memenuhi uji ini, pada etiket harus dicantumkan memenuhi *Uji 2 Disolusi*

Media disolusi: 500 mL *natrium lauril sulfat P* 0,09% dalam *asam hidroklorida 0,1 N* yang diawaudarakan.

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah noretisteron, $C_{20}H_{26}O_2$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*–air (2:3). Saring dan awaudarakan.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Noretisteron BPFI* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,07 mg per mL. Jika perlu lakukan sonikasi untuk membantu melarutkan.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang (*L*/500) mg per mL. *L* adalah jumlah noretisteron dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase noretisteron, $C_{20}H_{26}O_2$, yang terlarut dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak noretisteron dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C_S* adalah kadar noretisteron dalam mg per mL *Larutan baku; V* adalah volume *Media disolusi,* 500 mL; *L* adalah jumlah noretisteron dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) noretisteron, $C_{20}H_{26}O_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

UJI 3

Jika sediaan memenuhi uji ini, pada etiket harus dicantumkan memenuhi Uji 3 Disolusi.

Media disolusi: 500 mL *natrium lauril sulfat P* 0,09% dalam *asam hidroklorida 0,1 N* yang diawaudarakan.

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 45 menit

Lakukan penetapan jumlah noretisteron, $C_{20}H_{26}O_2$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P - dapar fosfat* 0,02 M *pH 6,0* (35:65). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Noretisteron BPFI,* larutkan dan encerkan dengan*metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,028 mg per mL. Jika perlu lakukan sonikasi untuk membantu melarutkan.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang (*L*/500) mg per mL. *L* adalah jumlah noretisteron dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm atau sentrifus paling kurang 10 mL alikot dan gunakan beningan.

Sistem kromatografi Gunakan salah satu sistem berikut:

Sistem kromatografi 1 Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 200 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit.

Sistem kromatografi 2 Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 atau 3,5 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 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase noretisteron, $C_{20}H_{26}O_2$, yang terlarut dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak noretisteron dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C_S* adalah kadar noretisteron dalam mg per mL *Larutan baku; V* adalah volume *Media disolusi,* 500 mL; *L* adalah jumlah noretisteron dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) noretisteron, $C_{20}H_{26}O_2$ dari jumlah seperti yang tertera pada etiket.

Uji 4

Catatan Jika sediaan memenuhi uji ini, pada etiket harus dicantumkan memenuhi Uji 4 Disolusi.

Media disolusi: 500 mL *natrium lauril sulfat P* 0,5% dalam *asam hidroklorida 0,1 N* yang diawaudarakan.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 20 menit

Lakukan penetapan jumlah noretisteron, $C_{20}H_{26}O_2$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P*-air (50:50). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Noretisteron BPFI* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,028 mg per mL. Jika perlu lakukan sonikasi untuk membantu melarutkan.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang (L/500) mg per mL. L adalah jumlah noretisteron dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm atau sentrifus alikot dan gunakan beningan.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1,* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,3 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase noretisteron, $C_{20}H_{26}O_2$, yang terlarut dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak noretisteron dari *Larutan uji* dan *Larutan baku; C_S* adalah kadar noretisteron dalam mg per mL *Larutan baku; V* adalah volume *Media disolusi,* 500 mL; *L* adalah jumlah noretisteron dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) noretisteron, $C_{20}H_{26}O_2$ dari jumlah seperti yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Penetapan kadar

Larutan A Larutkan 1,0 g *isoniazid P* dalam 1000 mL *metanol anhidrat P*, tambahkan 1,3 mL *asam hidroklorida P,* dan campur.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Noretisteron BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 14 µg per mL.

Larutan baku Pipet 10 mL *Larutan baku persediaan* tambahkan 2,0 mL *Larutan A*. Campur, tutup dan biarkan selama 30 menit.

Larutan uji persediaan Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 0,7 mg noretisteron, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan *metanol anhidrat P* sampai tanda. Campur dan biarkan selama 10 menit sambil sesekali dikocok, dan saring. Gunakan filtrat.

Larutan uji Pipet 10 mL *Larutan uji persediaan,* tambahkan 2,0 mL *Larutan A*, campur, tutup dan biarkan selama 30 menit.

Blangko larutan uji Pipet 10 mL *Larutan uji persediaan,* tambahkan 2,0 mL *metanol P* dan campur.

Blangko larutan pereaksi Pipet 10 mL *metanol P* tambahkan 2,0 mL *Larutan A*, campur, tutup dan biarkan selama 30 menit.

Prosedur Ukur serapan *Blangko larutan uji* menggunakan *metanol P* sebagai blangko, kemudian ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* menggunakan *Blangko larutan pereaksi* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 380 nm. Hitung persentase noretisteron, $C_{20}H_{26}O_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\frac{(A_U - A_{UB})}{A_S} \times \frac{C_S}{C_U} \times 100$$

A_U, A_{UB} dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji, Blangko larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Noretisteron BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar noretisteron dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Jika tidak menggunakan *Disolusi Uji 1*, cantumkan uji disolusi yang digunakan.

KEMENTERIAN KESEHATAN

INJEKSI PARASETAMOL
Injeksi Asetaminofen
Paracetamol Infusion

Injeksi Parasetamol adalah larutan dapar isotonik steril untuk injeksi intravena yang mengandung parasetamol dengan sejumah zat dan alkali atau asam yang sesuai. Mengandung parasetamol, $C_8H_9NO_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Parasetamol BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *4-Aminofenol BPFI;* C_6H_7NO; 109,13. *4-Kloroasetanilid BPFI. 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 diperoleh pada *Penetapan kadar.*

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,5.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 2,0 unit Endotoksin FI per mg parasetamol.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Hilangkan persyaratan
Pirogen <231> Memenuhi syarat.

Perubahan
Serapan cahaya tampak Lakukan penetapan seperti tertera pada *Spektrofotometri dan hamburan cahaya* <1191> serapan cairan injeksi pada 500 nm tidak lebih dari 0,04.

KEMENTERIAN KESEHATAN

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>.

Fase gerak Sejumlah 25 mL *metanol P* mengandung 0,115 g *tetrabutilamonium hidroksida P* 40% dicampur dengan 37,5 mL *dinatrium hidrogen fosfat 0,05 M* dan 37,5 mL *natrium dihidrogen fosfat 0,05 M.* Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Gunakan cairan injeksi.

Larutan baku A Pipet 1 mL *Larutan uji*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga 100 mL.

Larutan baku B Timbang saksama sejumlah *4-Aminofenol BPFI* dan *Parasetamol BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 20 µg per mL.

Larutan baku C Timbang saksama sejumlah *4-Kloroasetanilid BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 245 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku B*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara dua puncak utama tidak kurang dari 4,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji, larutan baku A* dan *Larutan baku C* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram 12 kali waktu retensi puncak utama dan ukur semua respons puncak.

Tabel

Nama	Batas
4-aminofenol	Tidak lebih dari 0,1 kali respons puncak utama *Larutan baku A* (0,1%)
4-kloroasetanilid	tidak lebih dari 0,001 kali respons puncak utama *Larutan baku A* (10 bpj)
Cemaran lain	Tidak lebih dari 0,25 kali respons puncak utama *Larutan baku A* (0,25%)

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

Fase gerak Gunakan *natrium butansulfonat 0,01 M* dalam campuran air-*metanol P-asam format P* (85:15:0,4) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Parasetamol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan uji Ukur saksama sejumlah volume injeksi, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 245 nm dan kolom 4,6 mm x 20 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase parasetamol, $C_8H_9NO_2$, dalam injeksi dengan rumus:

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

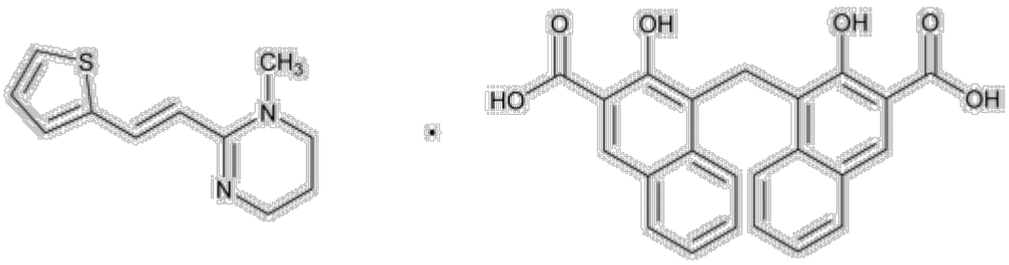
r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Parasetamol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar parasetamol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah untuk sediaan steril seperti tertera pada *Injeksi*. Terlindung dari cahaya.

KEMENTERIAN KESEHATAN

PIRANTEL PAMOAT

Pyrantel Pamoate



(E)-1,4,5,6-tetrahidro-1-metil-2-[2-(2-tienil)vinil] pirimidina 4,4'-metilenbis[3-hidroksi-2-naftoat] (1:1) [22204-24-6]

$C_{11}H_{14}N_2S \cdot C_{23}H_{16}O_6$ BM 594,68

Pirantel pamoat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{34}H_{30}N_2O_6S$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Padatan berwarna kuning hingga cokelat.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dan dalam metanol; larut dalam dimetilsulfoksida; sukar larut dalam dimetilformamida.

Baku pembanding *Pirantel Pamoat BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Asam Pamoat BPFI. Senyawa Sejenis A Pirantel BPFI.*

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 *Pirantel Pamoat BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama pirantel basa dan asam pamoat pada *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan menggunakan 1,33 g zat.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Hilangkan persyaratan

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 50 bpj.

Besi <331> Tidak lebih dari 0,0075%; lakukan penetapan menggunakan sisa dari uji *Sisa pemijaran,* tambahkan campuran *asam hidroklorida P-asam nitrat P* (3:2) dan uapkan di atas tangas uap hingga kering. Larutkan sisa dalam 2 mL *asam hidroklorida P* dengan pemanasan hati-hati. Tambahkan 18 mL *asam hidroklorida P*, encerkan dengan air hingga 50 mL. Encerkan 5,0 mL larutan dengan air hingga 47 mL.

Perubahan

Asam pamoat Antara 63,4% dan 67,3% dihitung terhadap zat kering.

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Asam Pamoat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 52 µg per mL.

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

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase asam pamoat, $C_{23}H_{16}O_3$, dalam zat dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak asam pamoat dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Asam Pamoat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar pirantel pamoat dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

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>.

Pengencer Buat campuran *asam asetat glasial P- dietilamin P-* air (5:2:5).

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P* dan *Pengencer* (92,8 : 7,2). *[Catatan Siapkan larutan segera sebelum digunakan dan lindungi dari cahaya pada setiap*

KEMENTERIAN KESEHATAN

tahapan]. Saring dan awaudarakan. Lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian Sistem* pada *Kromatografi <931>.*

Larutan baku persediaan Timbang sejumlah *Pirantel pamoat BPFI,* larutkan dalam *Pengencer* sebanyak 7% dari volume akhir, encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,8 mg per mL

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 4 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang sejumlah *Senyawa Sejenis A Pirantel BPFI* larutkan dalam *Larutan baku persediaan* sebanyak 5% volume akhir. Encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar senyawa sejenis A pirantel 0,2 mg per mL dan pirantel pamoat 40 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah *Larutan kesesuaian sistem persediaan,* encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar senyawa sejenis A pirantel lebih kurang 4 µg per mL dan pirantel pamoat lebih kurang 0,8 µg per mL.

Larutan sensitivitas Pipet sejumlah *Larutan baku,* encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar pirantel pamoat lebih kurang 0,2 µg per mL.

Larutan uji Timbang sejumlah zat, larutkan dalam *Pengencer* sebanyak 7% dari volume akhir, encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,8 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 288 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L3* 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 puncak pirantel dan senyawa sejenis A pirantel tidak kurang dari 4,0; faktor ikutan puncak pirantel tidak lebih dari 1,5; dan simpangan baku relatif puncak pirantel pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* perbandingan "*signal-to-noise*" tidak kurang dari 10,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. *[Catatan Rekam kromatogram 4 kali waktu retensi pirantel. Abaikan respons puncak Larutan uji yang kurang dari 0,1 respons puncak utama Larutan baku.]* Hitung persentase senyawa sejenis A pirantel dalam zat dengan rumus:

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

r_i dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A pirantel dalam *Larutan uji* dan *Larutan kesesuaian sistem*; C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis A Pirantel BPFI* dalam µg per mL *Larutan kesesuaian sistem*; C_U adalah kadar pirantel pamoat dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Hitung persentase cemaran B atau cemaran lain 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 cemaran B atau cemaran lain dalam *Larutan uji*; *rs* adalah respons puncak pirantel dalam *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Pirantel Pamoat BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar pirantel pamoat dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *F* adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Asam Pamoat*	0,5	-	-
Pirantel (E-isomer)	1,0	-	-
Senyawa sejenis A Pirantel	1,3	-	0,5
Cemaran B	1,8	2,5	0,2
Cemaran lain tidak spesifik	-	1,0	0,1
Total cemaran lain tidak spesifik	-	-	0,3
Total cemaran			1,0

* Hanya untuk identifikasi.

Perubahan

Penetapan kadar *[Catatan Gunakan peralatan gelas aktinik rendah dalam penyiapan larutan pirantel pamoat. Jika tidak, lindungi larutan dari cahaya terang berlebih yang tidak perlu. Lakukan penetapan tanpa penundaan].* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-asam asetat glasial P-dietilamina P*-air (92,8:3:1,2:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Penambahan jumlah asetonitril P pada Fase gerak dapat menaikkan waktu retensi. Penambahan jumlah asam asetat P, dietilamina P dan air pada Fase gerak dapat menurunkan waktu retensi. Jika Fase gerak perlu penyesuaian, pertahankan perbandingan antara asam asetat P-dietilamin P-*air *(1:0,4:1).]*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Pirantel Pamoat BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 80 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 80 µg per mL.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 288 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L3* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak pirantel dan asam pamoat tidak kurang dari 10,0; faktor ikutan puncak pirantel tidak lebih dari 1,3; dan simpangan baku relatif puncak pirantel pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif asam pamoat dan pirantel berturut-turut lebih kurang 0,6 dan 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 2,5 kali waktu retensi pirantel dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase pirantel pamoat, $C_{34}H_{30}N_2O_6S$, dalam zat dengan rumus:

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

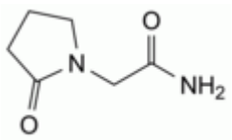
r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak pirantel dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Pirantel Pamoat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar pirantel pamoat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

PIRASETAM

Piracetam



2-(2-Oksopirolidin-1-il)asetamida [7491-74-9]

$C_6H_{10}N_2O_2$ BM 142,2

Pirasetam mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_6H_{10}N_2O_2$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air; larut dalam etanol; menunjukkan polimorfisma.

Perubahan

Baku pembanding *Pirasetam BPFI;* Simpan dalam wadah aslinya, pada suhu antara 2° dan 8°, terlindung dari cahaya.

Identifikasi Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Pirasetam BPFI.* Jika spektrum serapan inframerah zat padat menunjukkan serapan yang berbeda dengan *Pirasetam BPFI,* maka larutkan zat dan *Pirasetam BPFI* dalam *etanol P* kemudian uapkan di atas tangas air. Lakukan penetapan menggunakan residu.

Perubahan

Kejernihan larutan <881> Jernih; lakukan penetapan menggunakan 2,0 g zat dalam 10 mL air.

Tambahkan persyaratan

Warna dan akromisitas <1291> *Metode III* larutan tidak berwarna; lakukan penetapan menggunakan 2,0 g zat dalam 10 mL air.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Perubahan

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan menggunakan 1,000 g zat pada suhu 105° hingga bobot tetap.

Perubahan

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

Hilangkan persyaratan

Logam berat <371> *Metode II* Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan 12 mL larutan 2,0 g zat dalam 20 mL air.

Perubahan

Cemaran organik Cemaran tidak spesifik masing-masing tidak lebih dari 0,05%; Total cemaran tidak lebih dari 0,3%. Abaikan cemaran dengan puncak kurang dari 0,03%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P*-air (10:90).

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku A Timbang saksama lebih kurang 5 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 10 µL *2-pirolidon P* (cemaran A), larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku B Pipet 1 mL *Larutan baku A,* masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 1 mL larutan ke dalam labu tentukur 20-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-kalium fosfat dibasa P* 0,1% (10:90). Atur pH hingga 6,0 dengan penambahan *asam fosfat P* encer. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian sesuai *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 205 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1 "end-capped"* yang kompatibel untuk fase gerak berbasis air 100%, dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku A,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R,* antara pirasetam dan cemaran A tidak kurang dari 3,0;

KEMENTERIAN KESEHATAN

faktor ikutan pirasetam tidak lebih dari 2,0. *[Catatan Waktu retensi pirasetam lebih kurang 4 menit dan waktu retensi relatif cemaran A lebih kurang 1,15].*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku B* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram tidak kurang dari 8 kali waktu retensi pirasetam dan ukur semua respons puncak. Hitung masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* menggunakan kadar pirasetam dalam *Larutan baku B.*

Perubahan

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

Pengencer, Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Cemaran organik.*

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50,0 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Pirasetam BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram tidak kurang dari 1,5 kali waktu retensi pirasetam dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase pirasetam, $C_6H_{10}N_2O_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

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

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah terlindung cahaya.

KEMENTERIAN KESEHATAN

INJEKSI RANITIDIN

Ranitidine Injection

Injeksi Ranitidin adalah larutan steril ranitidin hidroklorida dalam *Air untuk Injeksi*, mengandung ranitidin, $C_{13}H_{22}N_4O_3S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ranitidin Hidroklorida BPFI* Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Zat bersifas higroskopis diatas 60% kelembaban relatif. *Senyawa Sejenis A Ranitidin BPFI;* $C_{10}H_{18}N_2OS.½C_4H_4O_4$; 272,36. *Senyawa Sejenis C Ranitidin BPFI;* $C_{13}H_{22}N_4O_4S$; 330,40. *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

A. Harga R_f bercak utama yang diperoleh pada *Larutan uji* dalam uji *Cemaran organik* sesuai dengan *Larutan baku.*

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

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 7,0 unit Endotoksin FI per mg ranitidin.

pH <1071> Antara 6,7 dan 7,3.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi Volume Kecil.*

Perubahan

Cemaran organik Bercak lain selain bercak utama yang terbesar mempunyai ukuran dan intensitas tidak lebih besar dari bercak *Larutan pembanding A* (2,0%) dan tidak ada bercak lain yang ukuran dan intensitasnya lebih dari bercak *Larutan pembanding B* (1,0%). Jumlah intensitas seluruh bercak lain selain bercak utama pada *Larutan uji* tidak lebih dari 5,0%. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Ranitidin BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,27 mg per mL.

Larutan pembanding A Timbang saksama sejumlah *Ranitidin Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 560 µg per mL.

Seri larutan pembanding Buat satu seri *Larutan pembanding B, C, D, E* dan F dengan cara pipet sejumlah volume *Larutan pembanding A*, encerkan dengan air hingga kadar berturut-turut lebih kurang 280, 140, 84, 28 dan 14 µg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Encerkan dengan air hingga kadar ranitidin lebih kurang 25 mg per mL. *[Catatan: Untuk injeksi dengan kadar lebih rendah, tidak perlu dilakukan pengenceran]*

Penjerap Campuran kromatografi silika gel setebal 0,25 mm.

Fase gerak Buat campuran *etilasetat P-isopropil alkohol P-amonium hidroksida P*-air (25:15:5:1).

Penampak bercak Uap *iodium P*

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan pembanding A, B, C, D, E* dan *F*, serta sejumlah volume *Larutan uji* yang setara dengan 250 µg ranitidin, pada lempeng *Penjerap*. Pada lempeng yang sama tapi pada titik penotolan yang lain, totolkan sejumlah volume *Larutan uji* yang setara dengan 250 µg ranitidin, dan tambahkan 10 µL *Larutan kesesuaian sistem* di atas totolan tersebut. Biarkan totolan kering dan masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat hingga tidak kurang dari 15 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan *Fase gerak* menguap. Paparkan lempeng dengan *penampak bercak* dan tandai bercak yang tampak. Amati lempeng dan bandingkan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* dengan bercak utama dari *Larutan pembanding A, B, C, D, E* dan F. *Kesesuaian sistem* dipenuhi jika terjadi pemisahan sempurna antara bercak utama dari *Larutan uji* dan bercak utama dari *Larutan kesesuaian sistem,* serta terdapat bercak pada kromatogram *Larutan pembanding F.*

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

Perubahan

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

Dapar Gunakan larutan *amonium asetat 0,1 M* dalam air.

Fase gerak Buat campuran *metanol P-Dapar* (85:15), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Ranitidin Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa sejenis C Ranitidin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Encerkan dan larutkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut 0,112 mg per mL dan 0,01 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ranitidin Hidroklorida BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Encerkan dan larutkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,112 mg per mL (setara dengan 0,100 mg per mL ranitidin).

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar ranitidin lebih kurang 0,1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair dilengkapi dengan detektor 322 nm dan kolom 4,6 mm x 20-30 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 ranitidin dan senyawa sejenis C ranitidin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* efisiensi kolom tidak kurang dari 700 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih 2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase ranitidin, $C_{13}H_{22}N_4O_3S$, dalam injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{314{,}40}{350{,}87}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak ranitidin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Ranitidin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_u adalah kadar ranitidin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. *314,40* dan *350,87* berturut-turut adalah bobot molekul ranitidin dan ranitidin hidroklorida.

Wadah dan penyimpanan Simpan larutan dalam dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dalam wadah gelas tipe I. Simpan dibawah 30°, terlindung dari cahaya. Tidak boleh dibekukan.

KEMENTERIAN KESEHATAN

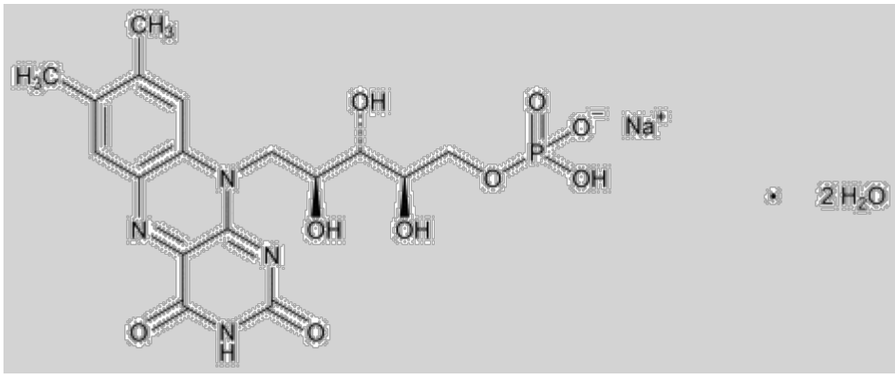
Tambahkan persyaratan

Penandaan Pada etiket cantumkan kandungan dalam bentuk zat aktif maupun bentuk garam yang digunakan dalam sediaan.

KEMENTERIAN KESEHATAN

RIBOFLAVIN 5'-NATRIUM FOSFAT

Riboflavin 5'-Phosphate Sodium



Riboflavin 5'-(natrium hidrogen fosfat),dihidrat

Anhidrat [130-40-5]

$C_{17}H_{20}N_4NaO_9P \cdot 2H_2O$ BM 514,36

$C_{17}H_{20}N_4NaO_9P$ BM 478,33

Riboflavin 5'-Natrium Fosfat mengandung tidak kurang dari 73,0% dan tidak lebih dari 79,0%, $C_{17}H_{20}N_4O_6$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur halus; kuning jingga; bau lemah; higroskopik; dalam keadaan kering tidak dipengaruhi cahaya, dalam larutan dipengaruhi cahaya terjadi peruraian cepat.

Kelarutan Agak sukar larut dalam air.

Baku pembanding *Riboflavin Fosfat BPFI;* lakukan pengeringan dalam tabung pengering hampa udara dengan *fosfor pentoksida P* pada suhu 100° selama 5 jam. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Riboflavin BPFI.*

Identifikasi

A. Larutan 0,01 mg per mL zat dalam air dilihat dengan cahaya transmisi ruang: larutan berwarna kuning pucat kehijauan dan dilihat pada panjang gelombang 366 nm: menunjukkan fluoresensi hijau kekuningan intensif, yang hilang setelah ditambah asam mineral atau alkali.

B. Pada 500 mg zat tambahkan 10 mL *asam nitrat P*, uapkan campuran di atas tangas air hingga kering, pijarkan sisa hingga karbon hilang. Larutkan residu dalam 5 mL air, saring; filtrat menunjukkan reaksi *Natrium* dan *Fosfat* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Perubahan

Rotasi optik <1081> *Rotasi jenis* antara +37,0° dan +42,0°; lakukan penetapan dalam waktu 15 menit menggunakan larutan yang mengandung 15 mg per mL zat dalam *asam hidroklorida* 5 N.

pH <1071> Antara 5,0 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 7,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 100° selama 5 jam.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 25,0%.

Fosfat bebas Tidak lebih dari 1% sebagai PO_4; lakukan penetapan sebagai berikut:

Larutan asam molibdat Encerkan 25 mL larutan *amonium molibdat P* 70 mg per mL dengan air hingga 200 mL. Pada larutan ini tambahkan perlahan-lahan 25 mL *asam sulfat 7,5 N,* campur.

Larutan besi(II) sulfat Buat larutan segar *besi(II) sulfat P* 100 mg per mL dalam asam sulfat 0,15 N.

Larutan baku Buat larutan *kalium fosfat monobasa P* 44,0 µg per mL.

Larutan uji Buat larutan riboflavin 5'-natrium fosfat 3 mg per mL.

Blangko Air

Prosedur Pipet masing-masing 10,0 mL *Larutan baku, Larutan uji* dan *Blangko* masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 50 mL yang berbeda, tambahkan 10,0 mL *Larutan asam molibdat* dan 5,0 mL *Larutan besi(II) sulfat* ke dalam tiap labu. Ukur serapan larutan pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 700 nm, menggunakan *Blangko*: serapan *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku.*

Riboflavin bebas dan riboflavin difosfat *[Catatan Selama penetapan terlindung cahaya dan gunakan peralatan kaca aktinik rendah].* Riboflavin bebas tidak lebih dari 6,0% dan Riboflavin difosfat tidak lebih dari 6,0% sebagai Riboflavin, dihitung terhadap zat kering. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Fase gerak Buat campuran *metanol P-kalium fosfat monobasa 0,054 M* (15:85), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 60 mg *Riboflavin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, larutkan hati-hati dalam 1 mL *asam hidroklorida P,* encerkan dengan air sampai tanda. Pipet sejumlah volume larutan ini, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 9,6 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar 2 mg per mL. Pipet sejumlah larutan ini, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar 160 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *Riboflavin Fosfat BPFI* dalam air hingga kadar 2 mg per mL. Encerkan larutan ini dengan *Fase gerak* hingga kadar 160 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor fluorometer, yang diatur pada panjang gelombang eksitasi pada 440 nm dan filter emisi pada 470 nm atau atur pada lebih kurang 530 nm untuk detektor fluoresen yang menggunakan monokromator untuk pemilihan panjang gelombang emisi, 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*: Waktu retensi riboflavin 5'-monofosfat lebih kurang 20 sampai 25 menit dan waktu retensi relatif untuk masing-masing senyawa tertera pada *Tabel*; resolusi, *R*, antara puncak riboflavin 4'-monofosfat dan riboflavin 5'-monofosfat tidak kurang dari 1,0 dan simpangan baku relatif dari respons riboflavin 5'-monofosfat pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

Nama	Waktu retensi relatif
Riboflavin 3'4'-difosfat	0,23
Riboflavin 3'5'-difosfat	0,39
Riboflavin 4'5'-difosfat	0,58
Riboflavin 3'-monofosfat	0,70
Riboflavin 4'-monofosfat	0,87
Riboflavin 5'-monofosfat	1,00
Riboflavin	1,63

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 dari *Larutan baku* dan *Larutan uji*, tetapkan puncak yang akan diukur dari kromatogram *Larutan uji* dengan membandingkan waktu retensi dengan puncak dari kromatogram *Larutan*

KEMENTERIAN KESEHATAN

kesesuaian sistem. Hitung persentase riboflavin bebas dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak riboflavin bebas dalam *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak riboflavin dalam *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Riboflavin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar riboflavin 5'-natrium fosfat dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Hitung persentase riboflavin difosfat dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

r_i adalah jumlah respons puncak 3 riboflavin difosfat dalam *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak riboflavin dalam *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Riboflavin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar riboflavin 5'-natrium fosfat dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Lumiflavin Tidak lebih dari 0,025. Lakukan penetapan secara *Spektrofotometri* seperti yang tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>.

Kloroform bebas etanol Kocok 20 mL *kloroform P* secara hati-hati dengan 20 mL air selama 3 menit, pisahkan lapisan kloroform dan bilas dua kali, masing-masing dengan 20 mL air. Saring kloroform melalui kertas saring, kemudian kocok selama 5 menit dengan 5 g *natrium sulfat anhidrat P*, biarkan selama 2 jam, dan dekantasi atau saring kloroform yang jernih.

Larutan uji Lakukan penetapan menggunakan 35 mg zat, kocok dengan 10 mL *kloroform bebas etanol* selama 5 menit, saring.

Blangko Gunakan *Kloroform bebas etanol.*

Prosedur Ukur serapan *Larutan uji* dan *Blangko* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 440 nm. Koreksi serapan *Larutan uji* terhadap *Blangko.*

Penetapan kadar Lakukan penetapan secara *Spektrofotometri* seperti yang tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. *[Catatan Selama penetapan seluruh larutan terlindung dari cahaya aktinik dan gunakan peralatan dari kaca aktinik rendah.]*

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 35 mg *Riboflavin BPFI* masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 mL, tambahkan 20 mL *piridina P* dan 75 mL air, kocok sampai larut. Masukkan larutan ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu

KEMENTERIAN KESEHATAN

tentukur 1000-mL kedua, tambahkan lebih kurang 4 mL *asam sulfat 0,1 N* agar diperoleh pH larutan antara 5,9 dan 6,1, encerkan dengan air sampai tanda hingga kadar lebih kurang 0,35 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 250 mL, tambahkan 20 mL *piridina P* dan 75 mL air, kocok sampai larut. Masukkan larutan ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 1000-mL kedua, tambahkan lebih kurang 4 mL *asam sulfat 0,1 N* agar diperoleh pH larutan antara 5,9 dan 6,1, encerkan dengan air sampai tanda.

Blangko Lakukan seperti yang tertera pada *Larutan uji* tanpa zat uji.

Prosedur Ukur intensitas fluoresensi maksimum *Larutan baku, Larutan uji* dan *Blangko* pada panjang gelombang emisi lebih kurang 530 nm, menggunakan panjang gelombang eksitasi lebih kurang 440 nm. Hitung persentase riboflavin, $C_{17}H_{20}N_4O_6$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{I_U}{I_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times 100$$

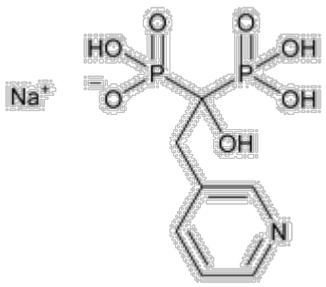
I_U dan I_S berturut-turut adalah intensitas fluoresensi dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Riboflavin BPFI* dalam µg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar riboflavin 5'-natrium fosfat dalam µg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

RISEDRONAT NATRIUM

Risedronate Sodium



Asam fosfonat,[1-hidroksi-2-(3-piridinil)etiliden]bis, garam mononatrium

$C_7H_{10}NNaO_7P_2$ BM 305,09

Natrium trihidrogen [1-hidroksi-2-(3-piridil)etiliden]difosfonat

Hemipentahidrat [329003-65-8] BM 350,13

Monohidrat [353228-19-0] BM 323,12

Risedronat Natrium mengandung satu atau dua setengah molekul hidrasi. Bentuk monohidrat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_7H_{10}NNaO_7P_2$, dihitung terhadap zat kering.

Bentuk hemi-pentahidrat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_7H_{10}NNaO_7P_2$, dihitung terhadap bentuk anhidrat.

Baku pembanding *Risedronat Natrium BPFI* Tidak boleh dikeringkan. Merupakan bentuk hemipentahidrat. Lakukan penetapan kadar air sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Tidak boleh didesikasi. *Senyawa Sejenis A Risedronat BPFI;* $C_7H_{11}NO_7P_2 \cdot H_2O$; 301,13. *Senyawa Sejenis B Risedronat BPFI;* $C_{14}H_{16}N_2O_{12}P_4Na_2 \cdot 4H_2O$; 646,22.

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 *Risedronat Natrium BPFI.*

B. Menunjukkan reaksi *Natrium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>. *[Catatan: Zat hanya akan larut sempurna setelah penambahan larutan kalium karbonat 15%.]*

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

Perubahan

Air <1031> Antara 11,9% dan 13,9%. (jika pada etiket tertera sebagai hemipentahidrat). Lakukan pengujian dengan memasukkan zat padat secara langsung ke dalam titrator.

Susut pengeringan <1121> Antara 5,5% dan 7,5% *[Jika pada etiket tertera sebagai monohidrat]* Lakukan seperti tertera pada *Analisis termal* <741>. Timbang saksama lebih kurang 7-15 mg zat. Panaskan dengan kecepatan 10° per menit dengan mengalirkan *nitrogen P* dengan laju alir lebih kurang 40 mL per menit. Rekam termogram pada suhu ruang sampai 250°

Hilangkan persyaratan

Logam berat <371> Tidak lebih dari 20 bpj.

Larutan timbal nitrat Tambahkan 1 mL *asam nitrat P* ke dalam 100 mL air. Larutkan 100 mg *timbal nitrat P* ke dalamnya, dan encerkan dengan air hingga 1000 mL.

Larutan natrium bikarbonat Masukkan 0,840 g *natrium bikarbonat P* ke dalam labu tentukur 1000-mL yang berisi lebih kurang 950 mL air, larutkan dan encerkan sampai tanda. Atur pH hingga 4,40 ± 0,02 dengan penambahan *natrium hidroksida 0,1 N* atau *asam hidroklorida 0,1 N*.

Larutan hidrogen sulfida Masukkan 200 mL larutan *natrium bikarbonat P* ke dalam Erlenmeyer yang sesuai, dan alirkan gas hidrogen sulfida ke dalam larutan sampai terbentuk garis berwarna hitam pada kertas uji timbal asetat.

Larutan baku Masukkan lebih kurang 500 mg risedronat natrium ke dalam masing-masing 3 gelas piala, tambahkan 40 mL air ke dalam masing-masing gelas piala dan aduk hingga larut. Atur pH hingga 4,40 ± 0,02 dengan penambahan *natrium hidroksida 0,1 N* atau *asam hidroklorida 0,1 N*. Tandai gelas piala pertama sebagai *Larutan baku 1*. Masukkan 200 µL *Larutan timbal nitrat* ke dalam gelas piala kedua (*Larutan baku 2*) dan 400 µL ke dalam gelas piala ke tiga (*Larutan baku 3*). Semua larutan ini setara dengan 0 µg; 12,5 µg dan 25 µg timbal (atau berturut-turut 0 bpj, 10 bpj dan 20 bpj).

Larutan uji Masukkan 1,75 g zat ke dalam gelas piala yang sesuai. Tambahkan 40 mL air, aduk sampai larut. Atur pH hingga 4,40 ± 0,02 dengan penambahan *natrium hidroksida 0,1 N* atau *asam hidroklorida 0,1 N*.

Prosedur Tambahkan 7 mL *Larutan hidrogen sulfida* ke dalam masing-masing gelas piala yang berisi *Larutan baku* dan *Larutan uji.* Biarkan larutan selama 5 menit. Tambahkan 60 µL *asam hidroklorida 1 N* ke dalam masing-masing gelas

jdih.kemkes.go.id

piala yang berisi *Larutan baku*, tambahkan 200 µL *asam hidroklorida 1 N* ke dalam gelas piala yang berisi *Larutan uji*, aduk. Pindahkan larutan ke dalam tabung pembanding warna 50 mL, dan lihat di atas permukaan putih; warna larutan yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak boleh lebih gelap dibandingkan larutan dari *Larutan baku 3*.

Perubahan

Cemaran organik Total cemaran dari *Prosedur 1* dan *Prosedur 2* tidak lebih dari 0,50%. *[Catatan Lakukan Prosedur 1 dan Prosedur 2].*

Prosedur 1

Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,10%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Larutan baku, Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Enceran larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku,* encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar *Risedronat Natrium BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Risedronat BPFI* berturut-turut lebih kurang 0,005 mg per mL dan 0,5 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 puncak senyawa sejenis A risedronat dan risedronat tidak kurang dari 2,3; faktor ikutan untuk puncak risedronat tidak lebih dari 1,6; dan simpangan baku relatif untuk puncak risedronat tidak lebih dari 1,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Enceran larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif untuk puncak senyawa sejenis A risedronat tidak lebih dari 15%.

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

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak risedronat dalam *Enceran larutan baku*; C_S adalah kadar *Risedronat Natrium BPFI* dalam mg per mL *Enceran larutan baku*; C_U adalah kadar risedronat natrium dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *F* adalah faktor respons relatif yang tertera pada *Tabel*.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Tabel

Nama	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif (F)
3-Asam asetat piridil	0,22	1,65
Senyawa Sejenis A Risedronat	0,84	1,0
Risedronat natrium	1,0	-

Abaikan puncak lebih kecil dari 0,05%. *[Catatan: Abaikan puncak akibat ion natrium yang keluar pada sekitar 1,6 menit, serta abaikan setiap puncak yang sesuai dengan blangko].*

Prosedur 2

Senyawa sejenis B risedronat tidak lebih dari 0,10%; masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,10%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Timbang saksama lebih kurang 16,15 g *kalium fosfat dibasa P* dan 0,46 g *dinatrium edetat P* masukkan ke dalam gelas piala 1000 mL, dan larutkan dalam lebih kurang 400 mL air. Tambahkan 1 vial larutan dapar tetrabutilamonium dihidrogen fosfat dalam metanol yang tersedia dalam perdagangan dan 1 mL *asam hidroklorida P*. Jika perlu atur pH hingga 7,5±0,1 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N* atau *asam hidroklorida 1 N*, dan encerkan dengan air hingga 480 mL. Tambahkan 20 mL *metanol P*, campur dengan baik, saring melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm, awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Timbang saksama lebih kurang 0,46 g *dinatrium edetat P* masukkan ke dalam gelas piala 1000 mL dan larutkan dalam 500 mL air. Atur pH hingga 7,5±0,1 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*.

Larutan baku Timbang sejumlah *Senyawa Sejenis B Risedronat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,005 mg per mL.

Enceran larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku,* encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar *Senyawa Sejenis B Risedronat BPFI* lebih kurang 0,5 µg per mL.

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

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 263 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5. Lakukan kromatografi terhada *Enceran larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak

KEMENTERIAN KESEHATAN

seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak. *[Catatan Abaikan semua puncak yang tereluasi sebelum senyawa sejenis B risedronat. Puncak risedronat dieluasi tidak tertahan pada "void volume"].* Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{530{,}20}{646{,}22}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak senyawa sejenis B risedronat dalam *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Senyawa Sejenis B Risedronat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar risedronat natrium dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *530,20* dan *646,22* berturut-turut adalah bobot molekul senyawa sejenis B risedronat sebagai asam bebas dan sebagai garam dinatrium tetrahidrat. Abaikan puncak lebih kecil dari 0,05%. *[Catatan: Abaikan setiap puncak yang sesuai dengan blangko]*.

Perubahan

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

Fase gerak Timbang saksama sejumlah *dinatrium edetat P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1,8 g per L. Atur pH hingga 9,5±0,1 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Risedronat Natrium BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Risedronat BPFI* larutkan dan encerkan dalam *Fase gerak* hingga kadar risedronat natrium anhidrat dan senyawa sejenis A risedronat berturut-turut lebih kurang 1,0 mg per mL dan 0,1 mg per mL.

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

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 263 nm dan kolom 4,0 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L48* dengan ukuran partikel 10 µm, laju alir lebih kurang 0,8 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara puncak senyawa

KEMENTERIAN KESEHATAN

sejenis A risedronat dan risedronat tidak kurang dari 2,3; faktor ikutan untuk puncak risedronat tidak lebih dari 1,6; dan simpangan baku relatif untuk puncak risedronat 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 risedronat natrium, $C_7H_{10}NNaO_7P_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak risedronat dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Risedronat Natrium BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar risedronat natrium dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Perubahan

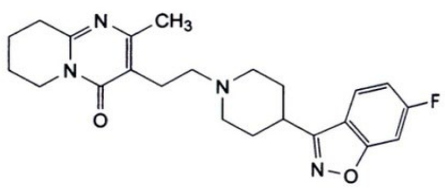
Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik dan simpan pada suhu ruang.

Penandaan Pada etiket dicantumkan bentuk monohidrat atau hemipentahidrat.

KEMENTERIAN KESEHATAN

RISPERIDON

Risperidone



3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoksazol-3-il)piperidino] etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-α] pirimidin-4-on [106266-06-2]

$C_{23}H_{27}FN_4O_2$ BM 410,48

Risperidon mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{23}H_{27}FN_4O_2$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk putih atau hampir putih.

Kelarutan Larut dalam metilen klorida; agak larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam air.

Perubahan

Baku pembanding *Risperidon BPFI;* Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Senyawa Sejenis G Risperidon BPFI*; $C_{23}H_{28}FN_3O_3$.HCl; 448,94

Identifikasi

A. Serapan spektrum inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Risperidon 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 dalam hampa udara pada suhu 80° selama 4 jam.

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

Hilangkan persyaratan

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 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 *amonium asetat P* 5 g per L dalam air, atur pH hingga 6,0 dengan penambahan *asam asetat glasial P*, saring menggunakan penyaring yang sesuai.

Larutan B Campuran *asetonitril P-metanol P* (40:60)

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

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Senyawa sejenis G Risperidon BPFI* dan *Risperidon BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar s*enyawa sejenis G risperidon* dan *risperidon* berturut-turut lebih kurang 20 dan 10 µg per mL. Jika perlu, lakukan sonikasi.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Risperidon BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 20 µg per mL. Jika perlu, lakukan sonikasi.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL. Jika perlu, lakukan sonikasi.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 260 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 50°. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	*Larutan A* (%)	*Larutan B* (%)
0,01	70	30
12	65	35
18	65	35
25	35	65
35	30	70
40	30	70
42	70	30
50	70	30

KEMENTERIAN KESEHATAN

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara risperidon dan senyawa sejenis G risperidon tidak kurang dari 1,5. *[Catatan Identifikasi puncak berdasarkan Tabel].* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan risperidon tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram. Identifikasi semua cemaran berdasarkan waktu retensi relatif seperti tertera pada *Tabel*, rekam kromatogram dan ukur 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 dari *Larutan uji;* r_S adalah respons puncak risperidon dari *Larutan baku*; C_S dan C_U berturut-turut adalah kadar risperidon dalam mg per mL *Larutan baku* dan *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *F* adalah faktor respons relatif masing-masing cemaran terhadap risperidon. Abaikan puncak cemaran yang kurang dari 0,05%.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
E-oksim	0,52	1,0	0,20
Z-oksim	0,64	1,0	0,20
9-Hidroksirisperidon	0,71	1,0	0,20
Desfluoro risperidon	0,79	1,0	0,10
Risperidon difluoroketon	0,90	1,4	0,10
5-Fluororisperidon	0,94	1,0	0,20
Risperidon	1,00	1,0	-
Senyawa Sejenis G risperidon	1,08	2,5	0,10
6-Metilrisperidon	1,44	1,0	0,20
Cemaran tidak spesifik	-	1,0	0,10
Total cemaran	-	-	0,30

Perubahan

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

Dapar Buat larutan *amonium asetat P* 5 g per L dalam air, atur pH hingga 6,0 dengan penambahan *asam asetat glasial P*, saring menggunakan penyaring yang sesuai.

Larutan A Campuran *asetonitril P-tetrahidrofuran P* (80:20).

KEMENTERIAN KESEHATAN

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

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Risperidon BPFI*, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai. Tambahkan sejumlah *metanol P* lebih kurang 20% volume labu. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Jika perlu, lakukan sonikasi. Larutan mengandung risperidon lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis G Risperidon BPFI*, larutkan dalam *Larutan baku* hingga kadar lebih kurang 20 µg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang saksama sejumlah zat, masukkan dalam labu tentukur yang sesuai. Tambahkan sejumlah *metanol P* lebih kurang 20% volume labu. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Jika perlu, lakukan sonikasi. Larutan mengandung risperidon lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 275 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 50°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara risperidon dan senyawa sejenis G risperidon tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan risperidon tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif untuk risperidon dan senyawa sejenis G risperidon berturut-turut adalah 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 2 kali waktu retensi risperidon dan ukur respons puncak risperidon. Hitung persentase risperidon, $C_{23}H_{27}FN_4O_2$, dalam zat 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 risperidon dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Risperidon BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar risperidon dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

KAPSUL SEFAKLOR

Cefaclor Capsules

Kapsul Sefaklor mengandung setara tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$ seperti tertera pada etiket.

Baku Pembanding *Sefaklor BPFI*; Untuk analisa kuantitatif, tetapkan kandungan air secara titrimetri pada saat akan digunakan, lakukan koreksi bobot terhadap kandungan air. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan dalam lemari pendingin. *Isomer 3-Delta Sefaklor BPFI;* $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$; 367,80.

Perubahan

Identifikasi

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

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

Perubahan

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL; air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Larutan baku Gunakan larutan *Sefaklor BPFI* dalam *Media disolusi.*

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring yang sesuai. Jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar mendekati *Larutan baku.*

Prosedur Lakukan penetapan jumlah sefaklor, $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 264 nm. Hitung persentase sefaklor, $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$, yang terlarut dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_S}\right) \times C_S \times V \times \left(\frac{1}{L}\right) \times 100$$

A_U dan A_S berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Sefaklor BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *V* adalah volume *Media disolusi*, 900 mL; *L* adalah jumlah dalam mg per kapsul yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) sefaklor, $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Hilangkan persyaratan

Air <1031> *Metode I* tidak lebih dari 8,0%.

Perubahan

Cemaran organik Masing-masing senyawa sejenis sefaklor tidak lebih dari 0,5%, dan total senyawa sejenis sefaklor tidak lebih dari 2,0%. Abaikan cemaran dengan puncak kurang dari 0,1%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Timbang sejumlah *natrium fosfat monobasa P,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar 2,4 g per L. Atur pH hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P.*

Larutan A Timbang sejumlah *natrium fosfat monobasa P,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar 6,9 g per L. Atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam fosfat P.*

Larutan B Gunakan campuran *asetonitril P-Larutan A* (45:55), awaudarakan selama tidak lebih dari 2 menit.

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 *Sefaklor BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL. Jika perlu lakukan sonikasi dan hindari pemanasan. Gunakan dalam waktu 18 jam jika disimpan pada suhu ruang atau dalam waktu 24 jam jika disimpan pada suhu 5°.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Sefaklor BPFI* dan *Isomer 3-Delta Sefaklor BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama isi tidak kurang dari 20 kapsul dan campur. Timbang saksama sejumlah serbuk kapsul setara dengan lebih kurang 50 mg sefaklor, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL. Larutkan dalam *Pelarut* hingga larut sempurna jika perlu sonikasi. Hindari pemanasan. Encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda dan saring. Larutan mengandung sefaklor lebih kurang 5 mg per mL berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Gunakan dalam waktu 3 jam jika disimpan pada suhu ruang atau dalam waktu 20 jam jika disimpan pada suhu 5°.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Sistem kromatografi Kromatograf cair dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	*Larutan A* (%)	*Larutan B* (%)
0	95	5
30	75	25
45	0	100
55	0	100
60	95	5
70	95	5

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak isomer 3-delta sefaklor dan sefaklor tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan untuk puncak sefaklor tidak lebih dari 1,2. *[Catatan Waktu retensi relatif isomer 3-delta sefaklor dan sefaklor berturut-turut adalah lebih kurang 0,85 dan 1,0.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak sefaklor dalam *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Sefaklor BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar sefaklor dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *P* adalah potensi *Sefaklor BPFI* dalam µg per mg; *F* adalah faktor konversi 0,001 mg per µg.

Perubahan

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

Fase gerak Timbang lebih kurang 1 g *natrium 1-pentansulfonat P,* masukkan ke dalam wadah yang berisi campuran 780 mL air dan 10 mL *trietilamin P.* Atur pH hingga 2,5±0,1 dengan penambahan *asam fosfat P.* Tambahkan 220 mL *metanol P.* Saring dan awaudarakan.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Sefaklor BPFI* dan *Isomer 3-Delta Sefaklor BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,3 mg per mL.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sefaklor BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per mL. Jika perlu lakukan sonikasi dan hindari pemanasan. Gunakan dalam waktu 8 jam jika disimpan pada suhu ruang atau dalam waktu 20 jam jika disimpan pada suhu 5°.

Larutan uji Timbang tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan isi semua kapsul dan campur, bersihkan cangkang kapsul. Timbang seksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 75 mg sefaklor, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Jika perlu lakukan sonikasi. Saring untuk mendapatkan *Larutan uji* yang jernih. Larutan mengandung sefaklor lebih kurang 0,3 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair dilengkapi dengan detektor 265 nm, untuk *uji identifikasi B* gunakan detektor *"diode array"* pada 200-400 nm dan kolom 4,6 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak sefaklor dan isomer 3-delta sefaklor tidak kurang dari 2,5; faktor ikutan untuk puncak sefaklor tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif sefaklor pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%. *[Catatan Waktu retensi relatif sefaklor dan isomer 3-delta sefaklor berturut-turut adalah lebih kurang 1 dan 1,35.]*

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 sefaklor, $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$, dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

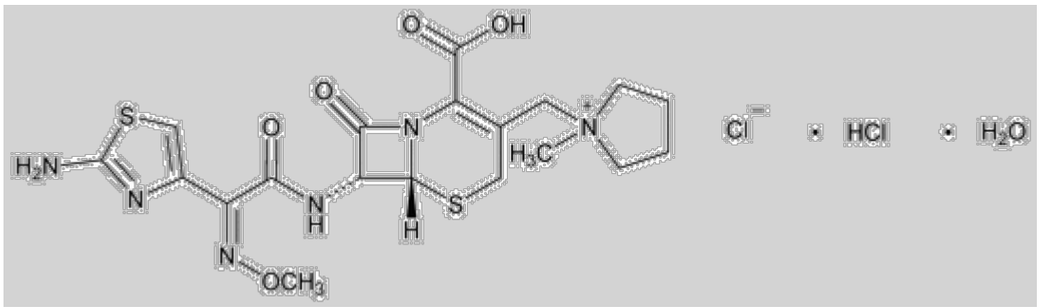
$$\left(\frac{r_u}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times P \times F \times 100$$

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

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SEFEPIM HIDROKLORIDA

Cefepime Hydrochloride



1-({(6R,7R)-7-[2-(2-Amino-4-tiazolil)glioksilamido]-2-karboksil-8-okso-5-tia-1-azabisiklo[4.2.0]okt-2-en-3-il} metil) -1-metilpirolidinium klorida, 7²-(Z)-(O-metiloksim), monohidroklorida, monohidrat [123171-59-5]

$C_{19}H_{25}ClN_6O_5S_2 \cdot HCl.\ H_2O$ BM 571,49

Sefepim Hidroklorida mengandung setara dengan tidak kurang dari 825 µg dan tidak lebih dari 911 µg per mg, Sefepim, $C_{19}H_{24}N_6O_5S_2$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Hablur putih sampai hampir putih, tidak higroskopik.

Kelarutan Mudah larut dalam air.

Perubahan

Baku pembanding *Sefepim Hidroklorida BPFI*; Simpan wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. Simpan di lemari pendengin. Lakukan penanganan di tempat yang kering. *Senyawa Sejenis D Sefepim Hidroklorida;* $C_6H_7N_3O_3S$; 201,20. *Senyawa Sejenis E Sefepim Hidroklorida;* $C_{13}H_{20}ClN_3O_3S$; 333,83. *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 tidak dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* atau didispersikan dalam *minyak mineral P* atau menggunakan reflektansi total teratenuasi *(RTA)*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama dengan *Sefepim Hidroklorida BPFI*.

KEMENTERIAN KESEHATAN

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

C. Memberikan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,04 unit *Endotoksin FI* per mg sefepim hidroklorida; Jika pada etiket tercantumsefepim hidroklorida steril atau perlu proses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi.

Tambahkan persyaratan

Sterilitas <71> Memenuhi syarat, jika pada etiket tertera bahwa sefepim hidroklorida steril.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode I* Antara 3,0% dan 4,5%.

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

Hilangkan persyaratan

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

Perubahan

N-metilpirolidin Tidak lebih dari 0,3%; Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Buat campuran *asam nitrat 0,01 N-asetonitril P* (95:5), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *N-metilpirolidin P*, larutkan dan encerkan dengan *asam nitrat P* 0,002 N hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *asam nitrat P* 0,002 N hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL. *[Catatan Larutan ini harus segera disuntikkan setelah disiapkan.].*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor konduktivitas dan kolom 4,0 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L76* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan

KEMENTERIAN KESEHATAN

kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tidak kurang dari 6 kali waktu retensi N-metilpirolidin dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase N-metilpirolidin dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak N-metilpirolidin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar N-metilpirolidin dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar N-metilpirolidin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Perubahan

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>.

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

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Sefepim Hidroklorida BPFI, Senyawa Sejenis D Sefepim BPFI* dan *Senyawa Sejenis E Sefepim BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Larutan B* hingga kadar berturut-turut 1,4 mg per mL, 15 µg per mL dan 15 µg per mL.

Larutan sensitivitas Timbang sejumlah *Sefepim Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan B* hingga kadar lebih kurang 0,0007 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar.* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis E sefepim dan senyawa sejenis D sefepim tidak kurang dari 2,0; faktor ikutan sefepim tidak lebih dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan "*signal to noise"* sefepim tidak kurang dari 1,5. *[Catatan waktu retensi relatif tertera pada Tabel]*

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

RANCANGAN KESEHATAN

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji;* r_T adalah jumlah semua respons puncak dalam *Larutan uji; F* adalah faktor respons relatif.

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respons relatif	Batas (%)
Turunan amina sefepim	0,4	0,48	0,1
Metiloksim tiazolilglioksilat *(senyawa sejenis D sefepim)*	0,5	1,0	0,1
Tiazoliloksim asetaldehida	0,6	0,63	0,3
Sefepim dimer	0,8	1,0	0,2
Sefepim	1,0	—	—
E-Sefepim	2,7	0,71	0,3
Sefepim dioksim	4,3	0,71	0,2
Cemaran lain tidak spesifik	—	1,0	0,1
Total cemaran*	—	—	1,0

**Tidak termasuk N-Metilpirolidin*

[Catatan Ambang pelaporan adalah 0,2% untuk tiazoliloksim asetaldehida dan 0,05% untuk semua senyawa sejenis lainnya.]

Perubahan

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

Larutan A Timbang sejumlah *kalium fosfat monobasa P* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,68 mg per mL.

Larutan B Buat campuran *asetonitril P-Larutan A* (10:90), atur pH hingga 5,0 dengan penambahan *asam fosfat P* 2% atau *kalium hidroksida P 2%.*

Larutan C Buat campuran *asetonitril P-Larutan A* (50:50), atur pH hingga 5,0 dengan penambahan *asam fosfat P* 2% atau *kalium hidroksida P 2%.*

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sefepim Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan B* hingga kadar lebih kurang 1,4 mg per mL. *[Catatan Jika perlu lakukan sonikasi. Larutan harus segera disuntikkan setelah disiapkan atau simpan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 12 jam.]*

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Larutan B* hingga kadar lebih kurang 1,4 mg per mL. *[Catatan Jika perlu lakukan sonikasi. Larutan harus segera disuntikkan setelah disiapkan atau simpan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 12 jam.]*

KEMENTERIAN KESEHATAN

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan B (%)	Larutan C (%)
0	100	0
10	100	0
30	50	50
35	50	50
36	100	0
45	100	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 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 respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg sefepim, $C_{19}H_{24}N_6O_5S_2$, dalam tiap mg zat yang digunakan 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 sefepim dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku; C_S* adalah kadar *Sefepim Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar sefepim hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. *P* adalah kadar sefepim dalam µg per mg *Sefepim Hidroklorida BPFI*.

Perubahan

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

Tambahkan persyaratan

Penandaan Jika digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, pada etiket harus mencantumkan bahwa bahan tersebut steril atau harus melalui proses lebih lanjut selama pembuatan sediaan injeksi.

KEMENTERIAN KESEHATAN

KAPSUL SEFIKSIM

Cefixime Capsules

Kapsul Sefiksim mengandung sefiksim, $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sefiksim BPFI*

Perubahan

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat 10 µg per mL dalam *Dapar fosfat pH 7,0* menunjukkan maksimum pada panjang gelombang 288 nm. *[Catatan Gunakan Dapar fosfat pH 7,0 seperti tertera pada Cemaran organik]*

Perubahan

Disolusi <1231>

Dapar fosfat pH 7,2 Timbang 6,8 g *kalium fosfat monobasa P,* larutkan dalam air, atur pH hingga 7,2 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N* dan encerkan dengan air hingga 1000 mL,

Media disolusi: 900 mL *Dapar fosfat pH 7,2*.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 45 menit.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sefiksim BPFI*, larutkan dengan sejumlah *metanol P* tidak lebih dari 0,1% volume akhir dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga diperoleh kadar 10 µg per mL.

Larutan uji Gunakan alikot yang telah disaring, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* hingga diperoleh kadar 10 µg per mL.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah sefiksim, $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$ yang terlarut secara spektrofotometri dengan mengukur *Larutan baku* dan *Larutan uji*, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 288 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) sefiksim, $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Air <1031> *Metode Ia* Tidak lebih dari 12,0%.

Perubahan

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

Fase Gerak, Larutan kesesuaian sistem, dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.*

Dapar fosfat pH 7,0 Timbang 0,68 g *kalium dihidrogen fosfat P* masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dengan 29,1 mL *natrium hidroksida 0,1 N* encerkan dengan air sampai tanda.

Larutan uji Keluarkan isi kapsul tidak kurang dari 20 kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 100 mg sefiksim, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dan encerkan dengan *Dapar fosfat pH 7,0.* Saring, gunakan filtrat.

Larutan pembanding Pipet sejumlah *Larutan uji,* encerkan dengan *Dapar fosfat pH 7,0* hingga kadar 0,01 mg per mL.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Larutan pembanding* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram tidak kurang dua setengah kali waktu retensi respons puncak utama dan ukur semua respons puncak: respons puncak cemaran lain pada *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons puncak utama *Larutan pembanding* (1,0%); total respons puncak semua cemaran lain tidak lebih besar dari 6 kali respons puncak utama *Larutan pembanding* (6,0%). Abaikan respons puncak pada *Larutan uji* kurang dari 0,1 kali respons puncak utama *Larutan pembanding.*

Perubahan

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

Larutan tetrabutilamonium hidroksida Pipet 25 mL larutan *tetrabutilamonium hidroksida P* 10%, tambahkan 1000 mL air, atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *asam fosfat 1,5 M.*

Fase gerak Campuran *Larutan tetrabutilamonium hidroksida-asetonitril P* (72:28), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Sefiksim BPFI,* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. panaskan dalam tangas air selama lebih kurang 45 menit, dinginkan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sefiksim BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan uji Keluarkan isi kapsul tidak kurang dari 20 kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul, setara dengan lebih kurang 50 mg sefiksim, masukkan ke dalam labu tentukur 250-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, saring dan gunakan filtrat.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 0,6 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif isomer E sefiksim 0,86; resolusi, *R*, antara isomer E sefiksim dan sefiksim tidak kurang dari 1,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase sefiksim, $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, dalam serbuk kapsul dengan rumus:

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

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

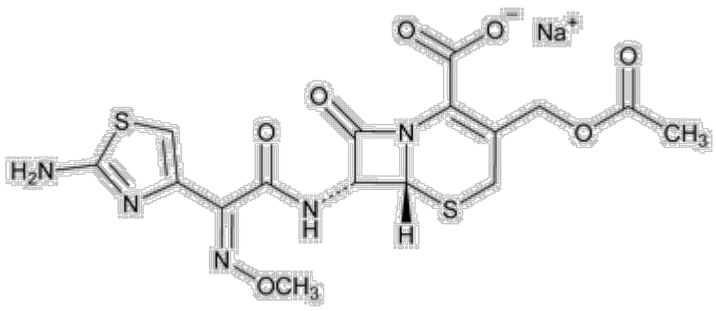
Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, dalam ruang sejuk, terlindung cahaya.

KEMENTERIAN KESEHATAN

SEFOTAKSIM NATRIUM

Cefotaxime Sodium



Natrium (6R,7R)-7 –[2-(2-amino – 4-tiazolil) glioksilamido]-3 (hidroksimetil)-8-okso-5-tia-1-azabisiklo [4,2, 0] okt-2-ene-2-karboksilat 7²-(Z) -(O-metiloksim), asetat (ester) [64485-93-4]

$C_{16}H_{16}N_5NaO_7S_2$ BM 477,45

Sefotaksim Natrium mengandung setara tidak kurang dari 916 µg per mg dan tidak lebih dari 964 µg per mg sefotaksim, $C_{16}H_{17}N_5O_7S_2$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur hampir putih sampai kuning pucat.

Kelarutan Mudah larut dalam air, praktis tidak larut dalam pelarut organik.

Baku pembanding *Sefotaksim Natrium BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya dan dalam lemari pendingin. Bersifat higroskopik. *Senyawa Sejenis E Sefotaksim BPFI. Sefetamat BPFI. 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

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

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

C. Menunjukkan reaksi natrium seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Rotasi jenis <1081> Antara +58° dan +64°; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per mL dalam air.

pH <1071> Antara 4,5 dan 6,5*;* lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 10).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 3,0%; lakukan pengeringan pada suhu 100° sampai 105° selama 3 jam.

Sterilitas <71> Bila dinyatakan steril pada etiket, memenuhi syarat *Sterilitas* <71>, lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji sterilitas* dari produk yang diuji.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,20 unit *Endotoksin FI* per mg sefotaksim. Bila dalam etiket tertera *Sefotaksim natrium* dinyatakan steril atau bila dimaksudkan untuk diproses lebih lanjut selama penyiapan bentuk sediaan injeksi memenuhi syarat *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Sefotaksim Injeksi.*

Perubahan

Cemaran organik

Prosedur 1

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Lakukan Prosedur 1 jika terdapat cemaran senyawa N-formil sefotaksim dan sefotaksim dioksime].*

Dapar, Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem, Larutan sensitivitas, Larutan baku, Larutan uji, Sistem kromatografi dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar.* Hitung persentase senyawa sejenis lain dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis lain; r_T adalah total respons puncak senyawa lain; r_C adalah respons puncak senyawa sefotaksim. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 1*.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Tabel 1

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Deasetilsefotaksim	0,26	1,0
Sefetamat	0,52	1,0
Senyawa sejenis E sefotaksim	0,62	1,0
Sefotaksim	1,0	-
N-Formil sefotaksim	1,8	1,0
E-Sefotaksim	2,2	1,0
Sefotaksim dimer	2,3	1,0
Sefotaksim dioksime	3,0	0,2
Cemaran lain	-	0,2
Total cemaran	-	3,0

Prosedur 2

Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Lakukan Prosedur 2 jika terdapat cemaran tiazolilglioksalik metiloksime, asam 7-aminosefalosporin, sefotaksim cincin laktosa terbuka dan analog bromoasetil].*

Dapar Buat larutan *natrium fosfat dibasa anhidrat P,* dengan kadar 3,6 g per liter. Atur pH hingga 6,2 dengan penambahan *asam fosfat P.*

Larutan A Campuran *Dapar-asetonitril P* (98:2).

Larutan B Campuran *Dapar-asetonitril P* (40:60).

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

Pengencer Buat larutan *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dan *kalium fosfat monobasa P*, dengan kadar berturut-turut 4,6 g per liter dan 3,5 g per liter.

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis E Sefotaksim BPFI,* larutkan dalam *asetonitril P* sejumlah 20% volume akhir dan *Pengencer* sejumlah 40% volume akhir, sonikasi hingga larut sempurna, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah *Larutan kesesuaian sistem persediaan* dan timbang saksama sejumlah *Sefotaksim BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga diperoleh kadar senyawa sejenis E sefotaksim dan sefotaksim berturut-turut 10 µg per mL dan 1 mg per mL. *[Catatan Gunakan larutan ini segera. Larutan masih dapat digunakan dalam waktu 2 jam bila disimpan dalam lemari pendingin.]*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sefotaksim Natrium BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 10 µg per mLl.

KEMENTERIAN KESEHATAN

[Catatan Gunakan larutan ini segera. Larutan masih dapat digunakan dalam waktu 2 jam bila disimpan dalam lemari pendingin.]

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL. *[Catatan Gunakan larutan ini segera. Larutan masih dapat digunakan dalam waktu 2 jam bila disimpan dalam lemari pendingin.]*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu "*autosampler*" pada 4°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	100	0
25	80	20
40	60	40
55	0	100
60	0	100
65	100	0
75	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak sefotaksim dengan puncak senyawa sejenis E sefotaksim tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 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:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak sefotaksim dalam *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Sefotaksim Natrium 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 sefotaksim dalam *Sefotaksim Natrium BPFI* dalam µg per mg; *F* adalah unit faktor konversi dalam 0,001 mg per µg. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel2*.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Tabel 2

Nama	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
Tiazolilglioksalik metiloksime	0,13	0,15
Asam 7-Aminosefalosforin	0,41	0,15
Deasetilsefotaksim	0,57	1,0
Sefotaksim cincin ring terbuka	0,60	0,15
	0,71	0,15
Sefetamat	0,74	1,0
Sefotaksim	1,0	-
Senyawa sejenis E sefotaksim	1,08	1,0
Sefotaksim dimer	1,26	1,0
E-Sefotaksim	1,34	1,0
Analog bromoasetil	1,48	0,15
Cemaran yang tidak diketahui	-	0,2
Total cemaran	-	3,0

Abaikan cemaran dibawah 0,05%

Perubahan

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

Dapar Larutkan 7,1 g per L *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dalam 1000 mL air, atur pH hingga 6,25 dengan penambahan *asam fosfat P.*

Larutan A Campuran *Dapar-metanol P* (86:14).

Larutan B Campuran *Dapar-metanol P* (60:40).

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

Larutan kesesuaian sistem persediaan Timbang saksama sejumlah *Sefetamat BPFI* dan *Senyawa Sejenis E Sefotaksim BPFI*, larutkan dalam sesedikit mungkin dengan *metanol P*, sonikasi jika perlu. Encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar masing-masing 0,08 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah *Larutan kesesuaian sistem persediaan*, encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar sefetamat dan senyawa sejenis E sefotaksim masing-masing 8 µg per mL. Simpan dalam lemari pendingin, gunakan dalam waktu 24 jam.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sefotaksim Natrium BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,8 mg per mL. Simpan dalam lemari pendingin, gunakan dalam waktu 24 jam.

Larutan sensitivitas Pipet sejumlah *Larutan baku*, encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 1,6 µg per mL. Simpan dalam lemari pendingin, gunakan dalam waktu 24 jam.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar lebih kurang 0,8 mg per mL. Simpan dalam lemari pendingin, gunakan dalam waktu 24 jam.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°, "*autosampler*" pada 4°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	*Larutan A* (%)	*Larutan B* (%)
0	100	0
7	100	0
9	80	20
16	80	20
45	0	100
50	0	100
55	100	0
65	100	0

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak sefetamat dengan puncak senyawa sejenis E sefotaksim tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan sensitivitas*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*. Hitung perbandingan respons puncak dengan rumus:

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

r_U adalah respons puncak *Larutan sensitivitas*; r_S adalah respons puncak sefotaksim *Larutan baku.* Perbandingan respons puncak *Larutan sensitivitas* dan *Larutan baku* antara 0,18% dan 0,22%. *[Catatan Waktu retensi relatif tertera pada Tabel 1.]*

Prosedur 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 yang dihasilkan. Hitung jumlah dalam µg per mg sefotaksim, $C_{16}H_{17}N_5O_7S_2$, dengan rumus:

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

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *P* adalah potensi sefotaksim dalam *Sefotaksim Natrium 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. Jika tidak menggunakan Cemaran organik prosedur 1, cantumkan prosedur Cemaran organik yang digunakan.

KEMENTERIAN KESEHATAN

TABLET SIPROFLOKSASIN

Ciprofloxacin Tablets

Tablet Siprofloksasin mengandung siprofloksasin hidroklorida, setara dengan siprofloksasin, $C_{17}H_{18}FN_3O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Siprofloksasin Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Analog Siprofloksasin Etilendiamina BPFI*; $C_{17}H_{16}FN_3O_3 \cdot HCl$; 341,77.

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 kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,01 N.*

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Larutan baku Gunakan larutan *Siprofloksasin Hidroklorida BPFI* dalam *Media disolusi.*

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring yang sesuai. Jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar mendekati *Larutan baku.*

Prosedur Lakukan penetapan jumlah, siprofloksasin hidroklorida, $C_{17}H_{18}FN_3O_3$.HCl, yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit siprofloksasin hidroklorida terlarut setara tidak kurang dari 80% (Q), siprofloksasin, $C_{17}H_{18}FN_3O_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

KEMENTERIAN KESEHATAN

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>.

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

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Siprofloksasin Hidroklorida BPFI* dan *Analog Siprofloksasin Etilendiamina BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing 0,5 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Siprofloksasin Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,0 µg per mL.

Larutan uji Serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet, timbang saksama sejumlah serbuk tablet masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Tambahkan *Fase gerak* sebanyak 50% volume akhir, dan jika perlu sonikasi. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring larutan melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm. Larutan ini mengandung siprofloksasin lebih kurang 0,45 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 analog siprofloksasin etilendiamin dan puncak siprofloksasin tidak kurang dari 6,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%.

Prosedur Suntikkan (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran pada *Larutan uji;* r_T adalah total semua respons puncak pada *Larutan uji;*

Tabel

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
Analog siprofloksasin etilendiamin	0,68	0,5
Siprofloksasin	1,0	-
Analog 7-kloro-6-piperazinil	1,2	0,3
Klorosiprofloksasin	2,0	0,3
Cemaran lain tidak spesifik	-	0,2
Total cemaran	-	1,0

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>.

Larutan A Gunakan *asam fosfat 0,025 M,* atur pH hingga 2,0 ± 0,1 dengan penambahan *trietilamina P*.

Larutan B Buat campuran *asetonitril P – Larutan A* (13:87).

Larutan C Gunakan *asam fosfat 0,025 M, atur* pH hingga 3,0 ± 0,1 dengan penambahan *trietilamina P*.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P–Larutan C* (13:87), saring dan awaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Siprofloksasin Hidroklorida BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Larutan B* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan sejumlah *Siprofloksasin Etilendiamin Analog BPFI* dalam *Larutan baku* hingga kadar 0,05 mg per mL.

Larutan uji Masukkan 5 tablet ke dalam labu tentukur 500-mL, tambahkan lebih kurang 400 mL *Larutan B* dan sonikasi selama lebih kurang dari 20 menit. Encerkan dengan *Larutan B* sampai tanda. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45-µm. Encerkan sejumlah volume larutan dengan *Larutan B* hingga kadar siprofloksasin lebih kurang 0,20 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair dilengkapi dengan detektor 278 nm. Untuk *Identifikasi B* gunakan detektor "*diode array*" pada panjang gelombang 200-400 nm. 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 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak analog siprofloksasin etilendiamin dan puncak siprofloksasin tidak kurang dari 6. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak siprofloksasin tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%. *[Catatan Waktu retensi untuk siprofloksasin adalah antara 6,4 dan 10,8 menit. Waktu retensi relatif untuk analog siprofloksasin etilendiamina dan siprofloksasin berturut turut adalah 0,7 dan 1,0]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam

KEMENTERIAN KESEHATAN

kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase siprofloksasin, $C_{17}H_{18}FN_3O_3$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{C_S}{C_U}\right)\left(\frac{331{,}34}{367{,}81}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Siprofloksasin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar siprofloksasin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket*; 331,34* dan *367,81* berturut-turut adalah bobot molekul siprofloksasin dan siprofloksasin hidroklorida.

Perubahan

Wadah dan penyimpanan. Dalam wadah tertutup baik. Simpan dalam suhu ruang terkendali.

KEMENTERIAN KESEHATAN

TABLET SIPROHEPTADIN HIDROKLORIDA

Cyproheptadine Hydrochloride Tablets

Tablet Siproheptadin Hidroklorida mengandung Siproheptadin Hidroklorida $C_{21}H_{21}N{\cdot}HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Siproheptadin Hidroklorida BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi Memenuhi syarat seperti tertera pada *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>.

Disolusi<1231>

Media Disolusi : 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N*

Alat tipe 2 : 50 rpm

Waktu : 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{21}H_{21}N{\cdot}HCl$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot (jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*) dan *Larutan baku Siproheptadin Hidroklorida BPFI*, dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 285 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80 % (Q), siproheptadin hidroklorida, $C_{21}H_{21}N{\cdot}HCl$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Tambahkan persyaratan

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Perubahan

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

Larutan asam metansulfonat Buat larutan *asam metanasulfonat* dalam air (3:1000).

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-isopropanol P-Larutan asam metansulfonat P* (20:15:65), saring dan awaudarakan. Atur pH hingga 4,0±0,05 dengan penambahan *trietilamin P.* Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Siproheptadin Hidroklorida BPFI,*

KEMENTERIAN KESEHATAN

larutkan dalam *Fase gerak,* hingga kadar lebih kurang 0,08 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah tablet setara dengan lebih kurang 80 mg siproheptadin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, larutkan dalam 500 mL *Fase gerak,* sonikasi selama 15 menit, kocok selama 30 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 285 nm dan kolom 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1.* Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg siproheptadin hidroklorida, $C_{21}H_{21}N{\cdot}HCl$, dalam tiap tablet yang digunakan dengan rumus:

$$1000\left(\frac{C}{N}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar *Siproheptadin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku; N* adalah jumlah tablet yang digunakan dalam *Larutan uji;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak siproheptadin *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

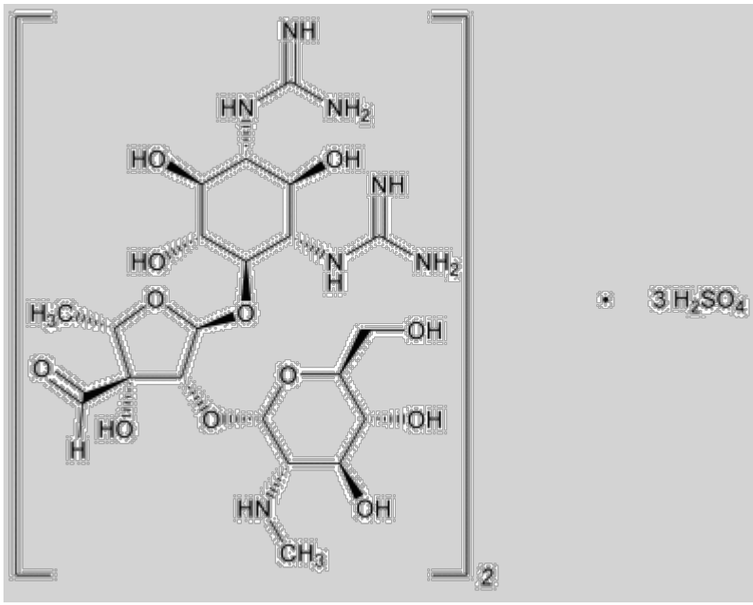
Tambahkan persyaratan

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah tertutup baik.

KEMENTERIAN KESEHATAN

STREPTOMISIN SULFAT

Streptomycin Sulfate



D-Streptamina,O-2-deoksi-2-(metilamino)-α-L-glukopiranosil-(1→2)-O-5-deoksi-3-C-formil-α-L-liksofuranosil-(1→4)–N,N'–bis(aminoiminometil), sulfat (2:3)(garam)

Streptomisin sulfat (2:3)(garam) [3810-74-0]

$(C_{21}H_{39}N_7O_{12})_2 \cdot 3H_2SO_4$ BM 1457,38

Streptomisin sulfat mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 650 µg dan tidak lebih dari 850 µg per mg streptomisin, $C_{21}H_{39}N_7O_{12}$.

Pemerian Serbuk putih atau praktis putih, tidak berbau atau memliki bau yang sangat lemah; higroskopis tetapi stabil di udara dan pada pemaparan terhadap cahaya.

Kelarutan Mudah larut dalam air, sangat sukar larut dalam etanol, praktis tidak larut dalam kloroform.

Baku pembanding *Streptomisin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 60° dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. Bahan bersifat higroskopis. Setelah dibuka, simpan dalam desikator dalam lemari pembeku. *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.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Perubahan
Identifikasi

A. Larutkan 5 g *besi(III) klorida P* dalam 50 mL *asam hidroklorida 0,1 N.* Pipet 2,5 mL larutan persediaan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *asam hidroklorida 0,01 N* sampai tanda. Buat pereaksi besi ini pada saat akan digunakan. Larutkan zat dalam air hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 1 mg streptomisin per mL. Ke dalam 5 mL larutan ini, tambahkan 2,0 mL *natrium hidroksida 1 M* dan panaskan dalam tangas air selama 10 menit. Dinginkan dalam air es selama 3 menit, tambahkan 2,0 mL *asam hidroklorida 1,2 N,* campur dan tambahkan 5 mL *pereaksi besi* dan campur: terjadi warna violet.

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

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan mengandung 200 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, lakukan pengeringan dalam botol bertutup kapiler pada hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam.

Syarat lain Jika pada etiket dinyatakan Streptomisin Sulfat Steril, harus memenuhi persyaratan *Sterilitas* dan *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Streptomisin untuk Injeksi.* Jika pada etiket dinyatakan Streptomisin Sulfat akan digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, harus memenuhi persyaratan *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Streptomisin untuk Injeksi.*

Perubahan

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

Fase gerak Gunakan *natrium hidroksida 70 mM.* Selama penggunaan, simpan dalam botol plastik yang dialiri dengan gas helium di atas permukaan cairan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Streptomisin sulfat BPFI* larutkan dan encerkan secara kuantitatif dengan air hingga kadar lebih kurang 0,03 mg per mL. Sonikasi selama 1 menit.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Encerkan dengan air sampai tanda, sonikasi selama 1 menit, dan campur. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan air sampai tanda, campur.

Larutan kesesuaian sistem Panaskan lebih kurang 10 mL *Larutan baku* pada suhu 75° selama 1 jam. Biarkan hingga dingin.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor elektrokimia, yaitu elektroda kerja emas dan elektroda pembanding pH Ag-AgCl, kolom pelindung 4 mm x 5 cm berisi bahan pengisi *L46* dan kolom analisis 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L46*. Detektor elektrokimia digunakan dengan cara amperometrik terpadu dengan rentang 300 nC, luaran 1 V skala penuh, dan peningkatan waktu 0,5 detik, polaritas positif. Tegangan diprogram sebagai berikut:

Langkah	Waktu (detik)	Tegangan (V)	Integrasi
1	0,00	+0,1	
2	0,20	+0,1	Mulai
3	0,40	+0,1	Akhir
4	0,41	-2,0	
5	0,42	-2,0	
6	0,43	+0,6	
7	0,44	-0,1	
8	0,50	-0,1	

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 dua puncak tidak kurang dari 3. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* ukur luas puncak seperti tertera pada *Prosedur;* faktor ikutan pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2; efisiensi kolom tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%. *[Catatan Waktu retensi relatif untuk hasil uraian utama 0,5 dan untuk streptomisin 1,0] [Catatan Jika terjadi perbedaan waktu retensi atau peningkatan faktor ikutan, bersihkan kolom dengan natrium hidroksida 0,2 M. Hati-hati saat menggunakan elektroda kerja dan elektroda pembanding.]*

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur

KEMENTERIAN KESEHATAN

luas puncak utama. Hitung jumlah dalam µg streptomisin, $C_{21}H_{39}N_7O_{12}$, dalam tiap mg zat yang digunakan dengan rumus:

$$1000\left(\frac{CP}{W_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

C adalah kadar dalam mg per mL *Streptomisin Sulfat BPFI* dalam *Larutan baku; P* adalah kandungan streptomisin dalam µg per mg streptomisin, $C_{21}H_{39}N_7O_{12}$, dalam *Streptomisin Sulfat BPFI;* W_U adalah bobot dalam mg streptomisin sulfat yang digunakan dalam pembuatan *Larutan uji;* r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak streptomisin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Jika digunakan dalam pembuatan sediaan injeksi, pada etiket dicantumkan steril atau akan digunakan dalam proses pembuatan sediaan injeksi.

KEMENTERIAN KESEHATAN

STREPTOMISIN SULFAT UNTUK INJEKSI

Streptomycin Sulfate for Injection

Streptomisin untuk injeksi mengandung streptomisin sulfat, setara dengan streptomisin, $C_{21}H_{39}N_7O_{12}$, tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 115% dari jumlah yang tertera dalam etiket.

Baku pembanding *Streptomisin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 60° dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. Bahan bersifat higroskopis. Setelah dibuka, simpan dalam desikator dalam lemari pembeku. *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

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

Perubahan

Identifikasi

A. Larutkan 5 g *besi(III) klorida P* dalam 50 mL asam hidroklorida 0,1 N. Pipet 2,5 mL larutan persediaan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan asam hidroklorida 0,01 N sampai tanda. Buat pereaksi besi ini pada saat akan digunakan. Larutkan zat dalam air hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 1 mg streptomisin per mL. Ke dalam 5 mL larutan ini, tambahkan 2,0 mL natrium hidroksida 1 N dan panaskan dalam tangas air selama 10 menit. Dinginkan dalam air es selama 3 menit, tambahkan 2,0 mL asam hidroklorida 1,2 N, campur dan tambahkan 5 mL *pereaksi besi* dan campur: terjadi warna violet.

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

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,25 unit *Endotoksin FI* per mg.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan pengujian dengan *Prosedur uji menggunakan penyaringan membran*.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan mengandung 200 mg per mL.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 5,0%; Timbang saksama lebih kurang 100 mg injeksi, lakukan pengeringan dalam botol bertutup kapiler pada hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam.

Perubahan

Syarat lain Memenuhi syarat *Keseragaman Sediaan* <911>.

Perubahan

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

Fase gerak Gunakan *natrium hidroksida 70 mM*. Selama penggunaan, simpan dalam botol plastik yang dialiri dengan gas helium di atas permukaan cairan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Streptomisin sulfat BPFI* larutkan dan encerkan secara kuantitatif dengan air hingga kadar lebih kurang 0,03 mg per mL. Sonikasi selama 1 menit.

Larutan kesesuaian sistem Panaskan lebih kurang 10 mL *Larutan baku* pada suhu 75° selama 1 jam. Biarkan hingga dingin.

Larutan uji I (bila dikemas dalam wadah dosis tunggal). Konstitusikan Streptomisin untuk injeksi dalam sejumlah air yang diukur saksama hingga volume yang tertera pada etiket. Ambil seluruh larutan konstitusi dengan jarum hipodermik dan alat suntik yang sesuai, jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan air hingga kadar streptomisin lebih kurang 0,025 mg per mL.

Larutan uji II (bila etiket mencantumkan bobot zat dalam volume tertentu larutan terkonstitusi). Konstitusikan Streptomisin untuk injeksi dalam sejumlah air yang di ukur saksama hingga volume yang tertera pada etiket. Pipet sejumlah volume larutan konstitusi, jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan air hingga kadar streptomisin lebih kurang 0,025 mg per mL.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor elektrokimia, yaitu elektroda kerja emas dan elektroda pembanding pH Ag-AgCl, kolom pelindung 4 mm x 5 cm berisi bahan pengisi *L46* dan kolom analisis 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L46.* Detektor elektrokimia digunakan dengan cara amperometrik terpadu dengan rentang 300 nC, luaran 1 V skala penuh, dan peningkatan waktu 0,5 detik, polaritas positif. Tegangan diprogram sebagai berikut:

Langkah	Waktu (detik)	Tegangan (V)	Integrasi
1	0,00	+0,1	
2	0,20	+0,1	Mulai
3	0,40	+0,1	Akhir
4	0,41	-2,0	
5	0,42	-2,0	
6	0,43	+0,6	
7	0,44	-0,1	
8	0,50	-0,1	

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 dua puncak tidak kurang dari 3. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* ukur luas puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2; efisiensi kolom tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%. *[Catatan Waktu retensi relatif untuk hasil uraian utama 0,5 dan untuk streptomisin 1,0] [Catatan Jika terjadi perbedaan waktu retensi atau peningkatan faktor ikutan, bersihkan kolom dengan natrium hidroksida 0,2 M. Hati-hati saat menggunakan elektroda kerja dan elektroda pembanding.]*

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Streptomisin sulfat.* Hitung jumlah dalam mg, streptomisin, $C_{21}H_{39}N_7O_{12}$, dalam larutan injeksi yang digunakan atau bagian larutan terkonstitusi yang di gunakan dengan rumus:

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

L adalah jumlah dalam mg stresptomisin, $C_{21}H_{39}N_7O_{12}$, yang tertera dalam etiket atau dalam volume larutan terkonstitusi yang di gunakan; D adalah kadar streptomisin dalam mg per mL *Larutan uji I* atau *Larutan uji II* berdasarkan jumlah yang tertera dalam etiket atau dalam volume terkonstitusi yang di gunakan; C adalah *Streptomisin sulfat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* P adalah kandungan streptomisin dalam µg per mg streptomisin, $C_{21}H_{39}N_7O_{12}$,

KEMENTERIAN KESEHATAN

dalam *Streptomisin sulfat BPFI;* r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak streptomisin dalam *Larutan baku* dan *Larutan uji I* atau *Larutan uji II*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah seperti tertera pada *Wadah untuk padatan steril* dalam *Injeksi.*

KEMENTERIAN KESEHATAN

KAPSUL TIAMFENIKOL

Thiamphenicol Capsules

Kapsul Tiamfenikol mengandung tiamfenikol, $C_{12}H_{15}Cl_2NO_5S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Tiamfenikol BPFI;* simpan pada lemari pendingin, terlindung cahaya.

Perubahan

Identifikasi

[Catatan: Uji A dan B dapat saling menggantikan sebagai metode yang setara]

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

Fase gerak Buat campuran *etil asetat P-metanol P* (97:3).

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

Larutan uji Timbang sejumlah isi kapsul, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Prosedur Totolkan masing-masing 5 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel* GF_{254}. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi berisi *Fase gerak*, eluasi hingga *Fase gerak* merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan mengering di udara. Amati lempeng di bawah cahaya UV 254 nm: nilai R_f dan warna bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku.*

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

C. Timbang sejumlah isi kapsul setara 50 mg tiamfenikol, larutkan dalam 2 mL *kalium hidroksida etanolat LP*, panaskan dalam tangas air selama 15 menit dengan menghindari penguapan etanol. Larutan menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Perubahan

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 mL air (untuk kapsul 125 mg, gunakan 600 mL air)

Alat tipe 1 : 100 rpm

Waktu : 45 menit.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Prosedur Lakukan penetapan persentase $C_{12}H_{15}Cl_2NO_5S$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikot yang telah di saring, dan serapan larutan baku *Tiamfenikol BPFI* 0,28 mg per mL dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 266 nm. *[Catatan Untuk kekuatan 500 mg, jika perlu lakukan pengenceran alikot hingga kadar mendekati larutan baku].*

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q), $C_{12}H_{15}Cl_2NO_5S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan isi kapsul pada suhu 105° sampai bobot tetap.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Perubahan

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

Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan uji Timbang 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 tiamfenikol lebih kurang 1 mg per mL. Saring dan gunakan filtrat.

Larutan pembanding Pipet 1 mL *Larutan uji,* masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, campur.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tidak kurang tiga setengah kali waktu retensi puncak utama dan ukur semua respons puncak: respons puncak masing-masing cemaran tidak lebih besar dari respons puncak utama *Larutan pembanding* (1,0%); total respons puncak semua cemaran tidak lebih besar dari 3 kali respons puncak utama *Larutan pembanding* (3,0%).

Perubahan

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

Fase gerak Campuran air-*asetonitril P* (4:1). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Tiamfenikol BPFI* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar tiamfenikol lebih kurang 0,1 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 setara dengan 100 mg tiamfenikol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, campur dan saring. Pipet 5 mL filtrat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang 25 mg *Tiamfenikol BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL, tambahkan 2,0 mL *natrium hidroksida 1 N*, biarkan 10 menit, tambahkan 2,0 mL *asam hidroklorida 1 N*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan lebih kurang 5 mg *Tiamfenikol BPFI*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm, berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara tiamfenikol dan produk degradasi basa tidak kurang dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase tiamfenikol, $C_{12}H_{15}Cl_2NO_5S$, dalam kapsul dengan rumus:

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

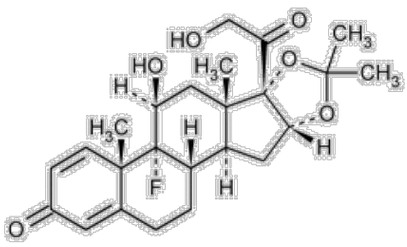
r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak tiamfenikol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* C_S adalah kadar *Tiamfenikol BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku;* C_U adalah kadar tiamfenikol dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. Simpan pada tempat kering.

KEMENTERIAN KESEHATAN

TRIAMSINOLON ASETONIDA

Triamcinolone Acetonide



9-Fluoro-11β,16α,17,21-tetrahidroksipregna-1,4-diena-3,20-dion siklik 16,17-asetal dengan aseton [76-25-5]

$C_{24}H_{31}FO_6$ BM 434,50

Triamsinolon Asetonida mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{24}H_{31}FO_6$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai krem; berbau sangat lemah.

Kelarutan Praktis tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol mutlak, dalam kloroform dan metanol.

Baku pembanding *Triamsinolon Asetonida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Untuk analisis kuantitatif tetapkan kadar air secara titrimetri. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Fluoksimesteron BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dihablurkan kembali dari *metanol P* dan didispersikan dalam *kalium bromida P,* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Triamsinolon Asetonida BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 20 µg per mL dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Triamsinolon Asetonida BPFI.*

Rotasi jenis <1081> Antara +118° dan +130°, dihitung terhadap zat kering; lakukan penetapan menggunakan larutan 5 mg per mL dalam *dimetilformamida P.*

KEMENTERIAN KESEHATAN

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 1,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam.

Hilangkan persyaratan

Logam berat <371> Tidak lebih dari 25 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut: Masukkan 1,0 g zat dalam krus, pijarkan hati-hati dalam tanur pada suhu lebih kurang 550° hingga mengarang. Dinginkan, tambahkan 5 tetes *asam sulfat P* dan 2 mL *asam nitrat P,* panaskan hati-hati hingga reaksi selesai, kemudian pijarkan dalam tanur pada suhu 500° sampai 600° hingga semua arang terbakar sempurna. Dinginkan, tambahkan 2 mL *asam hidroklorida P* dan uapkan perlahan-lahan di atas uap hingga kering. Basahi residu dengan 1 tetes *asam hidroklorida P* dan 5 mL air panas dan digesti selama 2 menit. Tambahkan 1 tetes *fenolftalein LP,* kemudian tambahkan *amonium hidroksida 6 N* tetes demi tetes hingga bereaksi basa. Asamkan larutan dengan *asam asetat 1 N,* tambahkan 1 mL berlebih, pindahkan ke dalam gelas piala dan tambahkan air hingga 10 mL. Pipet 2,5 mL (setara dengan 25 µg Pb) *Larutan baku timbal* seperti tertera pada *Uji Batas Timbal* <401> ke dalam gelas piala kedua, tambahkan 3 mL air dan 1 tetes *fenolftalein LP,* basakan larutan dengan *amonium hidroksida 6 N,* kemudian asamkan dengan *asam asetat 1 N,* dan tambahkan 1 mL berlebih. Encerkan dengan air hingga 10 mL. Pada tiap gelas piala tambahkan 5 mL *hidrogen sulfida LP* segar, campur dan biarkan selama 5 menit. Saring tiap larutan secara terpisah melalui penyaring membran datar tahan asam berwarna putih dengan porositas 0,22 µm dan diameter 25 mm, kumpulkan endapan pada cakram penyaring: warna endapan dari larutan uji tidak lebih gelap dari larutan pembanding.

Perubahan

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,3% dan total cemaran tidak lebih dari 0,8%.

Fase gerak Buat campuran air-*asetonitril P* (17:8). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Timbang saksama 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dalam 25 mL *metanol P*, kocok kuat, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1.* Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara triamsinolon asetonida dan puncak cemaran tidak kurang dari 1,0.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 20 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tidak kurang dari 4 kali waktu retensi triamsinolon asetonida dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; r_S adalah jumlah semua respons puncak.

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

Fase gerak Buat campuran air-*asetonitril P* (70:30), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang sejumlah *Fluoksimesteron BPFI,* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 50 µg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Triamsinolon Asetonida BPFI,* larutkan dalam *Larutan baku internal* hingga kadar lebih kurang 75 µg per mL. Campur sejumlah volume sama larutan dan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 37,5 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 37 mg zat; lakukan seperti tertera pada *Larutan baku.*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1.* Atur laju alir hingga waktu retensi triamsinolon asetonida lebih kurang 14,5 menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatgram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara triamsinolon asetonida dan fluoksimesteron tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif tidak lebih dari 3,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (15 µl sampai 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak baku internal dan triamsolon asetonida. Hitung

KEMENTERIAN KESEHATAN

jumlah dalam mg triamsinolon asetonida, $C_{24}H_{31}FO_6$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$1000C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

C adalah kadar *Triamsinolon Asetonida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak triamsinolon asetonida terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik. Simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan antara 15° dan 30°.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Perubahan Lampiran

UJI BATAS 4-AMINOFENOL DALAM SEDIAAN MENGANDUNG PARASETAMOL <310>

PENDAHULUAN

Bab ini menjelaskan prosedur dan kriteria keberterimaan (batas) untuk menguji produk degradasi utama dari parasetamol yaitu 4-aminofenol yang merupakan suatu cemaran hasil hidrolisis parasetamol.

PENYIAPAN LARUTAN

Semua larutan yang mengandung parasetamol atau 4-aminofenol harus terlindung dari cahaya dan hanya dapat disimpan jika didukung oleh data kestabilan larutan yang didapat selama verifikasi pada kondisi aktual yang digunakan. Buat larutan segar. Buang larutan setelah 4 jam atau sesuai dengan data kestabilan larutan. *[Catatan Untuk kestabilan larutan, lihat "Penyesuaian Kromatografi" di bawah.]*

Dapar Timbang saksama sejumlah *natrium sitrat dihidrat P* dan *asam sitrat anhidrat P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar berturut-turut lebih kurang 4,0 g per L dan 1,5 g per L.

Pengencer Campuran *Dapar* dan *asetonitril P* (9:1).

Larutan A Timbang saksama 600 mg *kalium fosfat monobasa P* dan 820 mg *natrium fosfat dibasa anhidrat P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Larutan memiliki pH 7,0 dan kadar larutan lebih kurang 10 mM.

Larutan B Gunakan air.

Larutan C Gunakan *asetonitril P*.

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

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *4-Aminofenol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 25 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar larutan lebih kurang 2,5 µg per mL.

Larutan uji persediaan Ukur saksama sejumlah parasetamol dari sediaan yang diuji, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang

KEMENTERIAN KESEHATAN

10 mg per mL. *[Catatan Masukkan komponen dari Pengencer ke dalam sediaan obat yang telah ditimbang terlebih dahulu, kemudian diikuti dengan penambahan komponen lain untuk mempertahankan komposisi Dapar dan Asetonitril P untuk mencapai volume akhir sesuai komposisi Pengencer.]*

[Catatan Direkomendasikan Larutan uji dan Larutan baku disiapkan dalam jangka waktu singkat contoh 30 menit untuk setiap sampel sediaan yang diuji.]

Larutan baku Pipet 25,0 mL *Larutan uji persediaan* dan 15,0 mL *Larutan baku persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring dengan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm, buang 3 mL filtrat pertama.

Larutan uji Pipet 25,0 mL *Larutan uji persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring dengan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm, buang 3 mL filtrat pertama.

METODE KROMATOGRAFI

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor UV 300 nm dan kolom 4,6 mm × 15 cm berisi bahan pengisi *L85* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Larutan C (%)
0	90	5	5
5	90	5	5
7	10	10	80
7,1	90	5	5
10	90	5	5

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan "*signal to noise"* puncak 4-aminofenol tidak kurang dari 20. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara puncak 4-aminofenol dan puncak terdekat tidak kurang dari 1,0; faktor ikutan puncak 4-aminofenol tidak lebih dari 1,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%. *[Catatan Waktu retensi 4-aminofenol antara 4,2 dan 5,3 menit.]*

Prosedur Suntikkan secara berurutan sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram

KEMENTERIAN KESEHATAN

dan ukur respons puncak. Hitung persentase 4-aminofenol, C_6H_7NO, relatif terhadap parasetamol dalam sediaan yang digunakan dengan dengan rumus:

$$\left[\frac{r_U}{(r_S - r_U)}\right] \times \left(\frac{W_S}{W_U}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak 4-aminofenol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku;* W_S adalah jumlah *4-Aminofenol BPFI* yang ditambahkan ke dalam *Larutan baku* dalam mg; dan W_U adalah jumlah parasetamol dalam *Larutan uji* dalam mg.

Kriteria keberterimaan 4-Aminofenol tidak lebih dari 0,15%, kecuali dinyatakan lain dalam monografi.

PENGATURAN KROMATOGRAFI

Waktu retensi 4-aminofenol dapat diatur untuk mencapai spesifisitas dari matriks sediaan yang diuji. Hal ini dimungkinkan pada ketentuan dalam *Kromatografi* <931> untuk pengaturan kondisi kromatografi dan dimaksudkan untuk mendukung pengukuran yang fleksibel jika dibutuhkan. Saran untuk merubah waktu retensi 4-aminofenol terdapat dalam *Tabel 1*. Penggunaan sistem fase gerak *ternary* memungkinkan adanya perubahan terhadap kekuatan ionik (air dari *Larutan B*) dan kekuatan organik (*asetonitril P* dari *Larutan C*), namun hal ini dapat disederhanakan menjadi sistem fase gerak *binary*.

Tabel 1

Perubahan Kondisi	Perubahan Waktu Retensi 4-Aminofenol
Peningkatan kekuatan organik (*Larutan C*)	Penurunan waktu retensi 4-aminofenol
Penurunan pH (*Larutan A*)	Peningkatan waktu retensi 4-aminofenol
Peningkatan kekuatan ionik (*Larutan B*)	Penurunan waktu retensi 4-aminofenol
Peningkatan suhu kolom	Peningkatan waktu retensi 4-aminofenol

Pengaturan prosedur kromatografi membutuhkan verifikasi atau validasi. Sebagai pedoman lihat *Validasi Prosedur dalam Farmakope* <1381> dan *Verifikasi Prosedur dalam Farmakope* <1382>. Pengaturan kondisi kromatografi harus memenuhi semua persyaratan kesesuaian sistem.

Kestabilan larutan harus diverifikasi pada kondisi aktual untuk memastikan kestabilan 4-aminofenol dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku* sebagai bukti adanya perubahan respons puncak 4-aminofenol tidak lebih dari ± 10%.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Tambahan lampiran

SPEKTROKIMIA PLASMA <1192>

PENDAHULUAN

Teknik instrumental berbasis plasma untuk analisis farmasi dibagi menjadi dua kategori utama, yaitu plasma yang terinduksi secara induktif *(Inductively Coupled Plasma, ICP)* dan plasma yang dihasilkan pada atau dekat permukaan sampel. ICP adalah sumber eksitasi bersuhu tinggi yang memecah, menguapkan, mengatomisasi sampel aerosol dan mengionisasi atom. *Inductively Coupled Plasma-Optical Emission Spectroscopy* (ICP–OES) atau spektroskopi emisi atom dengan plasma terinduksi, bekerja dengan cara mendeteksi analit ion dan atom tereksitasi melalui pengamatan garis emisi. *Inductively Coupled Plasma–Mass Spectrometry* (ICP–MS) dapat menentukan ion yang tereksitasi maupun ion dalam keadaan dasar *(ground state)*. ICP–OES dan ICP-MS dapat digunakan untuk analisis unsur tunggal maupun multi-unsur, secara sekuensial maupun simultan, dengan sensitivitas yang baik pada rentang linier yang luas.

KUALIFIKASI PLASMA SPEKTROFOTOMETER

Kualifikasi ICP-OES dan ICP-MS dibagi menjadi tiga elemen yaitu kualifikasi instalasi, kualifikasi operasional, dan kualifikasi kinerja.

Kualifikasi Instalasi (KI)

Persyaratan KI memberikan bukti bahwa perangkat keras dan perangkat lunak telah dipasang dengan benar pada lokasi yang diinginkan dan di lingkungan yang sesuai.

Kualifikasi Operasional (KO)

Tujuan KO adalah untuk menunjukkan bahwa kinerja instrumen sesuai spesifikasi. Kinerja instrumen dikarakterisasi menggunakan baku yang memiliki sifat spektral yang diketahui untuk melakukan verifikasi sistem bekerja dalam batas spesifikasi. KO merupakan pemeriksaan parameter operasional utama yang dilakukan setelah instalasi, perbaikan dan/atau pemeliharaan. Pemasok instrumen umumnya menyediakan sampel dan parameter uji sebagai bagian dari Kualifikasi Instalasi/Operasional (KI/KO).

KEMENTERIAN KESEHATAN

Kualifikasi Kinerja (KK)

KK dilakukan untuk menentukan kemampuan instrumen dalam pemenuhan kebutuhan pengguna terhadap semua parameter yang dapat mempengaruhi kualitas pengukuran. Spesifikasi KK mungkin berbeda dari spesifikasi pabrik tergantung pada kebutuhan penggunaan. Khusus metode yang tervalidasi dapat digunakan uji kesesuaian sistem, sebagai pengganti persyaratan KK. Larutan yang digunakan untuk membuat kurva baku pada instrumen ICP–OES atau ICP–MS harus diuji ulang pada interval yang telah ditetapkan sebagai standar selama pengujian serangkaian sampel.

Pada analisis unsur tunggal menggunakan ICP-OES, jika panjang gelombang analitik berada antara 200 dan 500 nm, atau kadar lebih dari 1 µg per mL, maka larutan baku yang diuji ulang harus sesuai dengan nilai yang ditetapkan dalam rentang lebih kurang 10%, atau sesuai ketentuan yang dinyatakan pada masing-masing monografi. Pada analisis multi-unsur menggunakan ICP-OES, jika panjang gelombang analitis kurang dari 200 nm atau lebih dari 500 nm, atau kadar kurang dari 1 µg per mL, maka larutan baku yang diuji ulang harus sesuai dengan nilai yang ditetapkan dalam rentang lebih kurang 20%, atau sesuai ketentuan yang dinyatakan pada masing-masing monografi.

Pada analisis unsur tunggal menggunakan ICP-MS, jika massa analitis bebas dari interferensi dan kadar lebih dari 1 ng per mL, maka larutan baku yang diuji ulang harus sesuai dengan nilai yang ditetapkan dalam rentang lebih kurang 10%, atau sesuai ketentuan yang dinyatakan pada masing-masing monografi. Pada analisis multi-unsur menggunakan ICP–MS, atau kadar kurang dari 1 ng per mL, atau analisis elemen tunggal yang mungkin terdapat interferensi, maka larutan baku yang diuji ulang harus sesuai dengan nilai yang ditetapkan dalam rentang lebih kurang 20%, atau sesuai ketentuan yang dinyatakan pada masing-masing monografi.

Jika suatu monografi menetapkan pedoman yang berbeda terkait pengujian ulang larutan baku untuk ICP-OES atau ICP-MS, maka gunakan persyaratan sesuai ketentuan yang dinyatakan pada masing-masing monografi. Prosedur spesifik, kriteria keberterimaan, dan interval waktu untuk mengkarakterisasi kinerja ICP-OES atau ICP-MS bergantung pada instrumen dan tujuan penggunaan.

jdih.kemkes.go.id

PROSEDUR

Pengguna harus mengevaluasi dan memilih jenis bahan, perlakuan awal, serta metode pembersihan peralatan laboratorium analitik yang digunakan dalam analisis ICP–OES dan ICP–MS. Bahan tersebut harus inert dan sesuai untuk tujuan penggunaan, serta tahan terhadap zat asam, basa dan/atau pelarut organik. Pada beberapa pengujian, perlu diperhatikan wadah yang digunakan agar analit tidak terserap pada permukaan wadah dan kontaminasi larutan sampel oleh logam dan ion yang terdapat di dalam wadah. Hal tersebut menyebabkan hasil yang tidak akurat. Pada pengujian *ubiquitous element*, perlu menggunakan pereaksi atau pelarut dengan tingkat kemurnian tinggi. Periksa semua larutan untuk mengetahui keberadaan cemaran *"elemental"* sebelum digunakan dalam pengujian.

Larutan Baku

Larutan baku digunakan untuk menstandardisasi instrumen saat digunakan, dan harus disiapkan sesuai ketentuan yang dinyatakan pada masing-masing monografi. *[Catatan: Larutan baku unsur tunggal atau multi-unsur yang tersedia secara komersial dan tertelusur terhadap standar nasional atau standar internasional yang berlaku, dapat digunakan dalam pembuatan larutan baku].* Larutan baku yang khusus digunakan untuk pengujian *ultra-trace* memiliki masa simpan terbatas. Stabilitas larutan baku dapat bervariasi tergantung kadar, analit yang diuji, jenis wadah penyimpanan, dan kondisi penyimpanan. Larutan baku dengan kadar kurang dari 10 bpj (b/v) sebaiknya disimpan tidak lebih dari 24 jam, kecuali larutan telah terbukti stabil secara eksperimental.

Metode standar adisi dapat digunakan untuk standardisasi instrumen. Metode ini menggunakan unsur analit yang ditambahkan ke dalam sampel dengan kadar tidak kurang dari dua kali kadar analit dalam sampel. Respon instrumen diplot terhadap kadar unsur analit yang ditambahkan, lalu dilakukan regresi linear terhadap titik-titik data tersebut. Kadar analit dalam sampel dihitung terhadap nilai absolut dari perpotongan sumbu-x dikali dengan faktor pengenceran. Instrumen dapat menghitung kadar analit dalam sampel secara otomatis. Bila metode yang dikembangkan telah rutin diterapkan, kalibrasi umumnya dilakukan menggunakan blangko dan satu larutan baku *(single standard).* Standardisasi satu titik dapat digunakan untuk melakukan uji batas pada bahan baku dan produk jadi, dengan ketentuan metodologi tersebut telah

KEMENTERIAN KESEHATAN

divalidasi secara ketat untuk memastikan spesifisitas, sensitivitas, linearitas, akurasi, presisi, presisi antara, dan ketegaran telah sesuai.

Larutan Uji

Sampel dalam bentuk padat dan suspensi dapat diuji, setelah dilarutkan atau diencerkan sesuai ketentuan yang dinyatakan pada masing-masing monografi. Sampel dapat dilarutkan dalam berbagai pelarut, termasuk pelarut organik atau asam/basa, yang sesuai dengan sistem instrumen. Sampel yang tidak larut dalam suatu pelarut memerlukan digesti. Berbagai teknik digesti dapat digunakan untuk melarutkan sampel, antara lain digesti menggunakan lempeng pemanas dan gelombang mikro, baik dalam wadah terbuka maupun wadah tertutup. *[Catatan Digesti wadah terbuka umumnya tidak direkomendasikan untuk uji logam yang mudah menguap, misalnya selenium dan merkuri.]*

Analisis

Instrumen harus distandardisasi saat digunakan untuk pengujian kuantitatif, sesuai ketentuan parameter instrumen yang dinyatakan pada masing-masing monografi. Respons larutan baku dilakukan secara *bracket* sesuai dengan kadar analit dalam sampel, ditentukan terhadap blangko yang sesuai. Respons detektor diplot sebagai fungsi kadar analit. Ketika pengujian dilakukan pada atau mendekati batas deteksi, analis tidak selalu dapat menggunakan *bracketing standard*. Dalam kasus seperti ini, baku yang disiapkan pada atau mendekati (dalam rentang lebih kurang 10% dari) batas deteksi harus diuji tiga kali, dengan kriteria keberterimaan lebih kurang 10% dari nilai teoritis untuk baku unsur tunggal, dan lebih kurang 20% dari nilai teoritis untuk baku multi-unsur. Stabilitas pada awal sistem memerlukan standardisasi yang ditunjukkan dengan pengujian ulang larutan yang digunakan pada kurva baku awal. Kurva baku tersebut digunakan untuk memeriksa kesesuaian baku. Interval telah ditetapkan sebelumnya melalui pengujian serangkaian sampel. Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, baku yang diuji ulang harus memenuhi kriteria keberterimaan yang sama seperti diuraikan dalam bagian KK di atas. Kadar sampel dihitung terhadap kurva baku yang dihasilkan dengan memplot respons detektor terhadap kadar analit dalam larutan baku, dan sebagian besar instrumen melakukan perhitungan ini secara otomatis.

jdih.kemkes.go.id

VALIDASI DAN VERIFIKASI

Validasi

Validasi diperlukan jika metode ICP-OES atau ICP-MS dimaksudkan sebagai alternatif dari prosedur resmi. Tujuan validasi adalah untuk menunjukkan bahwa pengukuran sesuai dengan tujuan penggunaannya, termasuk penetapan kuantitatif dari komponen utama dalam zat aktif atau produk obat (Kategori I), penetapan kuantitatif cemaran atau uji batas (Kategori II), dan uji identifikasi (Kategori IV). Setiap kategori pengujian, validasi prosedur analitik ICP-OES maupun ICP-MS memerlukan pengujian linearitas, rentang, akurasi, spesifisitas, presisi, batas deteksi, batas kuantitasi, dan ketegaran. Karakteristik kinerja analitik tersebut berlaku untuk metode standar eksternal maupun metode standar adisi.

Lampiran *Validasi Prosedur dalam Farmakope* <1381> mencantumkan definisi dan panduan umum mengenai prosedur validasi metode analisis tanpa menunjukkan kriteria validasi khusus untuk setiap karakteristik. Penjelasan pada bagian di bawah ini digunakan untuk memberikan kriteria validasi spesifik metode yang mewakili persyaratan minimum teknik ICP kepada pengguna.

Akurasi

Pada Kategori I atau Kategori II, akurasi dapat ditentukan dengan uji perolehan kembali menggunakan matriks yang ditambahkan *(spiking)* dengan unsur yang kadarnya telah diketahui. Perbandingan hasil pengujian yang diperoleh menggunakan prosedur ICP-OES atau ICP-MS yang sedang divalidasi terhadap hasil pengujian menggunakan prosedur analisis yang ditetapkan atau berlaku, dapat diterima. Pada metode adisi, penentuan akurasi didasarkan pada nilai intersep, bukan perolehan kembali dari penambahan standar individual.

Kriteria validasi: Nilai rata-rata perolehan kembali sebesar 95,0% - 105,0% untuk penetapan kadar dan 70,0% - 150,0% untuk cemaran. Kriteria ini berlaku untuk semua rentang pengujian.

Presisi

1. Keberulangan (Ripitabilitas)

   Prosedur analisis dilakukan dengan mengukur kadar enam larutan uji yang disiapkan secara independen pada kadar uji 100%.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Kriteria validasi: Simpangan baku relatif tidak lebih dari 5,0% untuk penetapan kadar zat aktif, tidak lebih dari 5,0% untuk penetapan kadar sediaan, dan tidak lebih dari 20% untuk penetapan cemaran.

2. Presisi antara

Pengaruh kejadian acak terhadap presisi analitik dari suatu prosedur, harus ditetapkan. Variabel umum meliputi pengujian pada hari berbeda, penggunaan instrumentasi berbeda, atau pengujian oleh dua atau lebih analis. Estimasi presisi antara diperoleh dengan mengombinasikan tiga faktor ini yang menghasilkan minimum tiga kombinasi pengujian. Sebagai contoh:

- satu analis menguji pada tiga hari berbeda;
- satu analis menguji menggunakan peralatan berbeda, pada dua hari berbeda;
- tiga analis menguji menggunakan peralatan yang sama.

Kriteria validasi: Simpangan baku relatif tidak lebih dari 8,0% untuk penetapan kadar zat aktif, tidak lebih dari 8,0% untuk penetapan kadar sediaan, dan tidak lebih dari 25,0% untuk penetapan cemaran.

Spesifisitas

Prosedur harus mampu membedakan unsur analit secara pasti meskipun ada komponen lain dalam sampel, termasuk komponen matriks.

Kriteria validasi: Memenuhi persyaratan akurasi.

Batas Kuantitasi

Batas kuantitasi dihitung dari simpangan baku tidak kurang dari 10 kali replikasi pengukuran larutan blangko, kemudian dikalikan dengan 10. Saat memvalidasi prosedur menggunakan metode standar adisi, digunakan kemiringan baku terhadap bahan yang diuji. Pendekatan lain yang sesuai dapat dilihat pada lampiran *Validasi Prosedur dalam Farmakope* <1381>.

Pengukuran larutan uji yang disiapkan dari matriks sampel representatif yang di-*spike* pada kadar batas kuantitasi harus dilakukan untuk menentukan akurasi. Saat memvalidasi prosedur menggunakan standar adisi, kriteria validasi berlaku untuk hasil akhir pengujian, bukan perolehan kembali dari masing-masing kadar standar adisi.

Kriteria validasi: Prosedur pengujian harus mampu menetapkan analit dengan presisi dan akurasi pada kadar setara dengan 50% dari kriteria keberterimaan.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Linearitas

Kurva respons antara kadar analit dan respons detektor diperoleh dari tidak kurang dari dua larutan baku dan satu larutan blangko (total minimal tiga titik data), kadar larutan uji yang diharapkan harus tercakup dalam kurva tersebut. Kurva baku dievaluasi menggunakan metode statistik yang sesuai, seperti regresi kuadrat terkecil.

Pengujian yang tidak menghasilkan hubungan linear antara kadar analit dan respons ICP-OES atau ICP-MS, metode statistik yang sesuai harus diterapkan untuk menggambarkan respons analitik.

Kriteria validasi: Koefisien korelasi (R) tidak kurang dari 0,995 untuk Kategori I (Penetapan Kadar) dan tidak kurang dari 0,99 untuk Kategori II (Uji Kuantitatif).

Rentang

Rentang adalah interval antara kadar tertinggi dan terendah dari analit dalam sampel yang telah dibuktikan bahwa prosedur pengujian memenuhi persyaratan presisi, akurasi, dan linearitas.

Kriteria validasi:

1. Kategori I: rentang validasi untuk kriteria keberterimaan terpusat 100,0% adalah 80,0%–120,0%, sedangkan untuk kriteria keberterimaan yang tidak terpusat adalah 10,0% di bawah batas bawah dan 10,0% di atas batas atas. Untuk keseragaman kandungan, rentang validasi adalah 70,0%-130,0%.
2. Kategori II: rentang validasi mencakup 70,0%–130,0% dari kriteria keberterimaan.

Ketegaran

Ketegaran pengujian dibuktikan dengan perubahan yang disengaja pada parameter pengujian. Perubahan tertentu dapat menimbulkan potensi masalah keamanan atau kerusakan pada peralatan. Ketegaran dibuktikan dengan pemenuhan persyaratan presisi antara yang ditetapkan di atas.

Verifikasi

Pengguna prosedur pengujian tidak diharuskan untuk melakukan validasi metode pengujian jika prosedur tersedia dalam monografi. Pengguna hanya perlu memverifikasi kesesuaian prosedur dalam kondisi penggunaan aktual.

KEMENTERIAN KESEHATAN

Tujuan verifikasi prosedur ICP–OES atau ICP–MS adalah untuk menunjukkan bahwa pengujian yang tercantum dalam monografi tertentu dapat dilakukan oleh pengguna dengan akurasi, spesifisitas dan presisi yang sesuai menggunakan instrumen, analis dan matriks sampel yang tersedia. Jika verifikasi terhadap monografi tidak memenuhi syarat, prosedur tersebut mungkin tidak sesuai digunakan untuk sampel yang diuji. Pengguna dapat mengembangkan dan melakukan validasi terhadap metode alternatif sesuai dengan ketentuan umum butir 6.3 Suplemen III Farmakope Indonesia edisi VI.

Karakteristik kinerja analitik verifikasi metode ICP-OES atau ICP-MS yang terdapat pada kompendial sesuai dengan ketentuan pada Pedoman Verifikasi Metode Analisis Obat dan Bahan Obat.

KEMENTERIAN KESEHATAN

PEREAKSI, INDIKATOR DAN LARUTAN

PEREAKSI DAN LARUTAN PEREAKSI

Tambahan pereaksi

N-metilpirolidin P *1-Metilpirolidin;* $C_4H_8NCH_3$; BM 85,15; [120-94-5]; gunakan mutu pereaksi yang sesuai.

Tambahan pereaksi

Tersier butil metil eter P $C_5H_{12}O$; BM 88,15; [1634-04-4]

Pemerian Cairan tidak berwarna.

Indeks bias <1001> Antara 1,367 dan 1,371. Lakukan penetapan pada suhu 20°.

Penetapan kadar Lakukan *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Suntikkan sejumlah zat yang sesuai ke dalam kromatograf yang dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kapiler 0,25 mm × 30 m dilapisi dengan fase diam *G2* setebal 1 µm. Pertahankan suhu injektor dan detektor berturut-turut pada suhu 100° dan 300°, atur suhu kolom pada suhu ruang dan naikkan suhu dengan kecepatan 10° per menit hingga 150°. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa. Luas puncak $C_5H_{12}O$ tidak kurang dari 99,8% dari jumlah luas puncak.

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

BUDI G. SADIKIN

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

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

KEMENTERIAN KESEHATAN

ISBN 978-623-301-490-8 (PDF)

