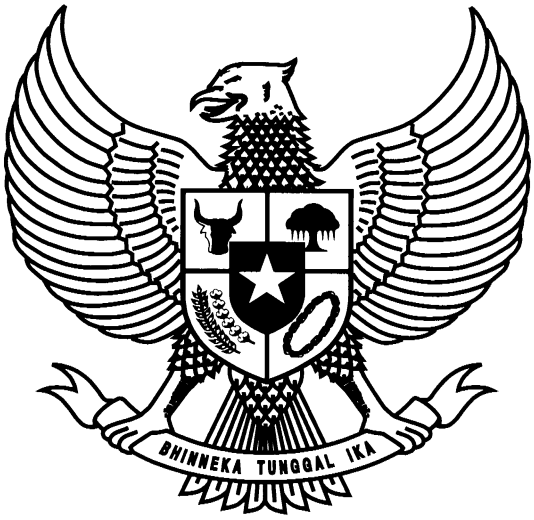



## SUPLEMEN I

# FARMAKOPE INDONESIA

## EDISI IV

## 2009

DEPARTEMEN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA

# KEPUTUSAN KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
# NOMOR HK.03.01/MENKES/150/I/2010
# TENTANG
# PEMBERLAKUAN SUPLEMEN PERTAMA (I) FARMAKOPE INDONESIA EDISI IV

Menimbang :

a. bahwa Farmakope Indonesia Edisi IV perlu direvisi dan disesuaikan dengan perkembangan ilmu pengetahuan dalam bentuk suplemen;

b. bahwa revisi Farmakope Indonesia Edisi IV dalam bentuk suplemen hasil kerja Panitia Suplemen Farmakope Indonesia Edisi IV memenuhi syarat untuk ditetapkan sebagai Suplemen Pertama (I) Farmakope Indonesia Edisi IV;

c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Suplemen Pertama (I) Farmakope Indonesia Edisi IV;

Mengingat :

1. Ordonansi Obat Keras (Stbld. No. 419 Tahun 1949);
2. Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 5 Tahun 1997 tentang Psikotropika, (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1997 Nomor 10, Tambahan Lembaran Negara Nomor 3671);
3. Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 35 Tahun 2009 tentang Narkotika, (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 143, Tambahan Lembaran Negara Nomor 5062);
4. Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan, (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 144, Tambahan Lembaran Negara Nomor 5063);
5. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 1262/Menkes/SK/XII/1995 Tahun 1995 tentang Pemberlakuan Farmakope Indonesia Edisi IV;
6. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1575/Menkes/Per/XI/2005, tentang Organisasi dan Tata Kerja Departemen Kesehatan, sebagaimana telah diubah terakhir dengan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 439/Menkes/Per/XVI/2009 tentang Perubahan Kedua Atas Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1575/Menkes/Per/XI/2005 tentang Organisasi dan Tata Kerja Departemen Kesehatan;
7. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 712/Menkes/SK/IX/2009 tentang Pembentukan Panitia Suplemen Pertama (I) Farmakope Indonesia Edisi IV.

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA

**MEMUTUSKAN :**

Menetapkan : **KEPUTUSAN KEMENTERIAN KESEHATAN TENTANG PEMBERLAKUAN SUPLEMEN PERTAMA (I) FARMAKOPE INDONESIA EDISI IV.**

Kesatu : Mengesahkan dan memberlakukan Suplemen Pertama (I) Farmakope Indonesia Edisi IV sebagaimana tercantum dalam lampiran Keputusan ini.

Kedua : Suplemen Pertama (I) Farmakope Indonesia Edisi IV sebagaimana dimaksud dalam Diktum Pertama merupakan bagian yang tak terpisahkan dari Farmakope Edisi IV.

Ketiga : Keputusan ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 27 Januari 2010

**Menteri,**

MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA

**dr. Endang Rahayu Sedyaningsih, MPH,Dr.PH.**

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA

# KEPUTUSAN KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
# NOMOR 712/MENKES/SK/IX/2009
# TENTANG
# PEMBENTUKAN PANITIA SUPLEMEN PERTAMA (I)
# FARMAKOPE INDONESIA EDISI IV

## MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA

**Menimbang** :

a. bahwa Farmakope Indonesia Edisi IV perlu direvisi dan disesuaikan dengan perkembangan ilmu pengetahuan dalam bentuk suplement;

b. bahwa untuk penyusunan naskah Suplemen Pertama (I) Farmakope Indonesia Edisi IV perlu dibentuk Panitia Suplemen Pertama (I) Farmakope Indonesia Edisi IV;

c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b perlu ditetapkan Keputusan Menteri Kesehatan tentang Pembentukan Panitia Suplemen Pertama (I) Farmakope Indonesia Edisi IV;

**Mengingat** :

1. Ordonansi Obat Keras (Stbld. No. 419 Tahun 1949);
2. Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 23 Tahun 1992 tentang Kesehatan, (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1992 Nomor 100, Tambahan Lembaran Negara Nomor 3495);
3. Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 5 Tahun 1997 tentang Psikotropika, (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1997 Nomor 10, Tambahan Lembaran Negara Nomor 3671);
4. Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 22 Tahun 1997 tentang Narkotika; (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1997 Nomor 67, Tambahan Lembaran Negara Nomor 3330);
5. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 1262/Menkes/SK/XII/1995 Tahun 1995 tentang Pemberlakuan Farmakope Indonesia Edisi IV;
6. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1575/Menkes/Per/XI/2005, tentang Organisasi dan Tata Kerja Departemen Kesehatan, sebagaimana telah diubah terakhir dengan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 439/Menkes/Per/XVI/2009 tentang Perubahan Kedua Atas Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1575/Menkes/Per/XI/2005 tentang Organisasi dan Tata Kerja Departemen Kesehatan;

## MEMUTUSKAN :

**Menetapkan** : **KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN TENTANG PEMBENTUKAN PANITIA SUPLEMEN PERTAMA (I) FARMAKOPE INDONESIA EDISI IV**

**Pertama** : Membentuk Panitia Suplemen Pertama (I) Farmakope Indonesia Edisi IV dengan susunan sebagaimana tercantum dalam lampiran Keputusan ini.

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA

**Kedua** : Panitia Suplemen Pertama (I) Farmakope Indonesia Edisi IV bertugas untuk :

1. Memberikan arahan penyusunan Suplemen Pertama (I) Farmakope Indonesia Edisi IV;
2. Membahas dan menetapkan naskah Suplemen Pertama (I) Farmakope Indonesia Edisi IV;
3. Memberikan rekomendasi kepada Departemen Kesehatan Republik Indonesia atas pembahasan seluruh naskah Edisi IV;
4. Dalam pelaksanaan tugas Panitia Suplemen Pertama (I) Farmakope Indonesia Edisi IV dibantu oleh Tim Pelaksana Penyusunan Suplemen Pertama (I) Farmakope Indonesia Edisi IV.

**Ketiga** : Tim Pelaksana Penyusunan Suplemen Pertama (I) Farmakope Indonesia Edisi IV sebagaimana dimaksud dalam diktum Kedua ditetapkan oleh Direktur Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan.

**Keempat** : Panitia Suplemen Pertama (I) Farmakope Indonesia terdiri dari tenaga ahli dalam suatu bidang yang terkait dengan farmakope, berpengalaman dan masih aktif dalam pengembangan ilmunya dan bertanggungjawab kepada Menteri Kesehatan.

**Kelima** : Pembiayaan untuk kegiatan Panitia Suplemen Pertama (I) Farmakope Indonesia Edisi IV dibebankan pada DIPA Direktur Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan Tahun Anggaran 2009.

**Keenam** : Hal-hal yang belum diatur dalam Keputusan ini akan ditetapkan lebih lanjut oleh Direktur Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan.

**Ketujuh** : Keputusan ini mulai berlaku sejak tanggal ditetapkan dan bila di kemudian hari terdapat kekeliruan dalam keputusan ini akan diadakan perbaikan sebagaimana mestinya.

Ditetapkan di : Jakarta
pada tanggal : 1 September 2009

**MENTERI KESEHATAN,**

**Dr. dr. Siti Fadilah Supari, Sp.JP(K)**

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA

Lampiran
Keputusan Menteri Kesehatan RI
Nomor : 712/MENKES/SK/IX/2009
Tanggal : 1 September 2009

## PANITIA SUPLEMEN PERTAMA (I) FARMAKOPE INDONESIA EDISI IV

### I. Panitia Pengarah

Pelindung : Menteri Kesehatan Republik Indonesia

Pengarah :
1. Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan, Badan POM
2. DR. Faiq Bahfen, SH, LLM

Ketua 1 : Direktur Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan

Ketua 2 : Direktur Bidang Pengawasan Produk Terapetik dan NAPZA, Badan POM

Wakil Ketua : Sekretaris Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan

Sekretaris :
1. Direktur Bina Penggunaan Obat Rasional
2. Direktur Standardisasi Produk Terapetik dan PKRT, Badan POM

Seksi-seksi

1. Tata nama, farmasi, umum dan perundang-undangan

   Ketua : Dra. Lucky S. Slamet, Msc

   Anggota :
   1. Dra. Reri Indriani, MSi
   2. Drs. T. Bahdar Johan Hamid, Apt, M.Pharm
   3. Dra. Siti Aisyah, MSi
   4. Prof. DR. Ernawati Sinaga
   5. Drs. Udjianto, Apt
   6. Drs. Janahar Murad, Apt
   7. Dra. Nani Sukasediati, Apt, MSi
   8. Dra. Ema Viaza, Apt

2. Biologi/Mikrobiologi

   Ketua : Prof. DR. Sudana Atmawidjaja

   Anggota :
   1. DR. Isnaeni, MS
   2. DR. Marlia Singgih
   3. Drs. Wusmin Tambunan, MSi
   4. Dra. Sumaria Sudian, Apt
   5. dr. Zorni Fadia
   6. Erie Gusnellyanti, S.Si, Apt

3. Farmasetika/Teknologi Farmasi
   Ketua : DR. Yudi Padmadisastra, MSc
   Anggota :
   1. DR. Hasan Rachmat, M
   2. Drs. Richard Panjaitan, Apt, SKM
   3. Dra. Augustine Zaini, MSi
   4. Dra. Rahmaniar Ulfah, MSi
   5. Dra. Ani Sulistyowati, Apt
   6. Drs. Purwadi, Apt, MKes
   7. Dra. Dettie Yuliati, Apt, MSi

4. Farmakokinetik/Biofarmasi
   Ketua : Prof. DR. Yeyet Cahyati Sumirtapura
   Anggota :
   1. Prof. DR. Lukman Hakim, MSc
   2. Drs. Didik Hasmono, MS
   3. dr. Abdullah Akhmad, MARS
   4. Dra. Hermini Tetrasari, M.Si
   5. Dita Novianti, S.Si, Apt, MM
   6. Rohayati Rahafat, S.Si, Apt

5. Kimia Analisis/Kimia Farmasi/Bahan Pembanding
   Ketua : Prof. DR. Slamet Ibrahim, DEA
   Anggota :
   1. DR. M. Yuwono
   2. DR. Made Harmita, Apt
   3. Drs. Siam Subagio, MSi
   4. Drs. Ketut Kartawijaya, Apt
   5. Drs. Syahrial Tahir, Apt
   6. Drs. Sudjaswadi Wirjowidagdo, Apt
   7. Drs. JA. Kawira, Apt

**Tugas pokok panitia pengarahan :**

a. Memberikan arahan penyusunan Suplemen Pertama (I) Farmakope Indonesia Edisi IV.
b. Membahas dan menetapkan naskah monografi yang akan dimuat dalam Suplemen Pertama (I) Farmakope Indonesia Edisi IV.
c. Memberikan rekomendasi atas pembahasan seluruh naskah kepada Menteri Kesehatan melalui Direktur Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan.

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA

## II. Dewan Redaksi

| | | |
|---|---|---|
| Ketua | : | Drs. T. Bahdar J. Hamid, Apt, M.Pharm |
| Wakil Ketua | : | 1. Dra. Nasirah Bahaudin, Apt, MM |
| | | 2. Dra. Reri Indriani, MSi |
| Sekretaris | : | 1. Dra. Siti Aisyah, MSi |
| | | 2. Dra. Augustine Zaini, MSi |
| | | 3. dr. Abdullah Akhmad, MARS |
| Anggota | : | 1. Prof. Dr. Budi Sampurna, SH |
| | | 2. Drs. Purwadi Apt, M.Kes |
| | | 3. Dra. Nani Sukasediati, Apt, MSi |
| Sekretariat | : | 1. Drs. Rahbudi Helmi, Apt, MKes |
| | | 2. Tyaswening K, SH, MM |
| | | 3. Arsil Rusli, SH MH |
| | | 4. Drs. Riza Sultoni, Apt, MM |
| | | 5. dr. Zorni Fadia |
| | | 6. Dra. Nurma Hidayati, M.Epid |
| | | 7. Dra. Tuning Nina |
| | | 8. Dra. Frida Tri Hadiati |
| | | 9. Dra. Sumaria Sudian |
| | | 10. Dra. Kusmiaty, M.Pharm |
| | | 11. Dra. Herlina Budi, MSi |
| | | 12. Dra. Hotma Limbong |
| | | 13. Dra. Ati Setiawati, MSi |
| | | 14. Dra. Neviyanti |
| | | 15. Dra. Dini Prapti, MSi |
| | | 16. Dra. Mirawati Siregar, MSi |
| | | 17. Dra. Hariaty, MSi |
| | | 18. Dra. Rita Aritonang |
| | | 19. Dra. Rosalyn, MSi |
| | | 20. Dra. Lucky Hayati, MSi |
| | | 21. Dra. Moriana Hutabarat, MSi |
| | | 22. Dra. Muhti Okayani, M.Epid |
| | | 23. Setyo Utami, SSi |
| | | 24. Lusitawati, SSi,MSi |
| | | 25. Daryani, SSi, MSc |

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA

**Tugas pokok dewan redaksi :**

a. Mempersiapkan pelaksanaan kegiatan penyusunan
b. Membantu panitia pengarah dan menyediakan draf Suplemen Pertama (I) Farmakope Indonesia Edisi IV.
c. Memberikan dan mengedit naskah Suplemen Pertama (I) Farmakope Indonesia Edisi IV.
d. Memberikan rekomendasi atas hasil penyusunan naskah Suplemen Pertama (I) Farmakope Indonesia Edisi IV kepada ketua panitia pengarah.

Ditetapkan di : Jakarta
pada tanggal : 1 September 2009

**MENTERI KESEHATAN,**

**Dr. dr. Siti Fadilah Supari, Sp.JP(K)**

DEPARTEMEN KESEHATAN R.I
DIREKTORAT JENDERAL
BINA KEFARMASIAN DAN ALAT KESEHATAN

Jl. H.R. Rasuna Said Blok X5 Kapling No. 4-9
Jakarta 12950

Telp. : 5201590 (Hunting) PES. 2029, 5006, 5900
Fax. : 50964838 Tromol Pos : 203

**KEPUTUSAN DIREKTUR JENDERAL**
**BINA KEFARMASIAN DAN ALAT KESEHATAN**
**DEPARTEMEN KESEHATAN**

**NOMOR : HK.03.02/I/341/09**

**TENTANG**

**PANITIA PELAKSANA**
**SUPLEMEN PERTAMA (I) FARMAKOPE INDONESIA EDISI IV**

**DIREKTUR JENDERAL BINA KEFARMASIAN DAN ALAT KESEHATAN**

**Menimbang** : a. bahwa berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 712/Menkes/SK/IX/2009 telah dibentuk Panitia Pelaksana Suplemen Pertama (I) Farmakope Indonesia Edisi IV;

b. bahwa untuk kelancaran pelaksanaan tugasnya, Panitia Pelaksana Farmakope Indonesia Edisi IV Suplemen Pertama (I) perlu dibantu oleh Sekretariat Panitia;

c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana huruf a dan huruf b tersebut diatas, perlu ditetapkan Keputusan Direktur Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan tentang Panitia Pelaksana Suplemen Pertama (I) Farmakope Indonesia Edisi IV.

**Mengingat** : 1. Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 144, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 50635063);

2. Peraturan Pemerintah Republik Indonesia Nomor 72 Tahun 1998 tentang Pengamanan Sediaan Farmasi dan Alat Kesehatan (Lembaran Negara Tahun 1998 Nomor 138, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 3781);

3. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 131/Menkes/SK/II/2004 tentang Sistem Kesehatan Nasional;

4. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1575/Menkes/Per/XI/2005, tentang Organisasi dan Tata Kerja Departemen Kesehatan, sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1295/Menkes/Per/XII/2007;

5. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 189/Menkes/SK/III/2006 tentang Kebijakan Obat Nasional;

**M E M U T U S K A N**

**Menetapkan** : **KEPUTUSAN DIREKTUR JENDERAL BINA KEFARMASIAN DAN ALAT KESEHATAN TENTANG PANITIA PELAKSANA SUPLEMEN PERTAMA (I) FARMAKOPE INDONESIA EDISI IV**

**Pertama** : Panitia Pelaksana Suplemen Pertama (I) Farmakope Indonesia Edisi IV terdiri dari Tim Sekretariat dan Tim Kajian.

**Kedua** : Tim Kajian dalam Panitia Pelaksana Suplemen Pertama (I) Farmakope Indonesia Edisi IV terdiri dari Tim Kajian Ilmiah dan Tim Kajian Tata Nama dan Lampiran.

**Ketiga** : Susunan keanggotaan dan tugas pokok Panitia Pelaksana Suplemen Pertama (I) Farmakope Indonesia Edisi IV adalah sebagaimana tercantum dalam lampiran keputusan ini;

**Keempat** : Panitia Pelaksana Suplemen Pertama (I) Farmakope Indonesia Edisi IV Suplemen bertanggung jawab kepada masing-masing Ketua Panitia Pengarah, Ketua Panitia Penyusun Monografi dan Ketua Dewan Redaksi;

**Kelima** : Pembiayaan untuk kegiatan Sekretariat Panitia Pengarah Suplemen Pertama (I) Farmakope Indonesia Edisi IV dibebankan pada DIPA Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan Tahun Anggaran 2009;

**Keenam** : Keputusan ini mulai berlaku sejak tanggal ditetapkan dan apabila di kemudian hari ternyata terdapat kekurangan atau kekeliruan dalam penetapan ini, akan diadakan perbaikan sebagaimana mestinya.

Ditetapkan di : JAKARTA
pada tanggal : 4 September 2009

**Direktur Jenderal**

DEPARTEMEN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
DIREKTUR JENDERAL BINA KEFARMASIAN & ALAT KESEHATAN

**Dra. Kustantinah, Apt, M.App.Sc**
NIP 195112271980032001

Lampiran
Keputusan Direktur Jenderal
Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan
Nomor : HK.03.02/I/341/09
Tanggal : 4 September 2009

**SUSUNAN KEANGGOTAAN DAN TUGAS POKOK**
**PANITIA PELAKSANA**
**SUPLEMEN PERTAMA (I) FARMAKOPE INDONESIA EDISI IV**

## I. TIM SEKRETARIAT

Penanggung Jawab : Dra. Meinarwati, Apt. M.Kes.

1. Ketua :
   1. Dra. Nasirah Bahaudin, Apt. MM
   2. Dra. Reri Indriani, MSi
2. Wakil Ketua :
   1. Dra. Agustine Zaini, M.Si
   2. Drs. Rahbudi Helmi, Apt, MKes
3. Sekretaris :
   1. dr. Abdullah Achmad, MARS
   2. Tyaswening, SH, MM

**Anggota Tim Sekretariat :**

a. Pengelola administrasi keuangan
   Anggota :
   1. Dra. Kuswatiningsih MM
   2. Lucia Dina Kombong, SH
   3. Hanum Laelatusyifa, SH
   4. Asep Rahman, SH
   5. Sri Suratini, S.Si, Apt
   6. Yantinia Hulu, S.Farm, Apt

b. Penyelenggara surat menyurat dan memperbanyak draf materi rapat Suplemen Pertama (I) Farmakope Indonesia Edisi IV
   Anggota :
   1. Drs. Suhata
   2. Prihadi Mulyono
   3. Mulyati
   4. Dyah Sulistyowati

c. Koordinator panitia pengarah, seksi dan monografi dan menyiapkan rapat-rapat panitia pengarah dan seksi
   Anggota :
   1. Dra. Dara Amelia, Apt, MM
   2. Dra. Ema Viaza, Apt
   3. Sari Mutiarani, S.Si, Apt
   4. Leo Simaremare, SH, M.Si
   5. Hermadi, S.Si, Apt

d. Menyiapkan perbaikan redaksional naskah monografi, pengelola naskah/tata naskah monografi, menyiapkan draft naskah monografi untuk Dewan Redaksi dan memeriksa redaksional hasil rapat Suplemen Pertama (I) Farmakope Indonesia Edisi IV
   Anggota :
   1. Dra. Muhti Okayani, Apt, M.Epid
   2. Dra. Moriana hutabarat, MSi
   3. Setyo Utami, S.Si, Apt
   4. Dita Novianti, S.Si, Apt, MM
   5. Dra. Nurlaili Isnaini, Apt,
   6. Erie Gusnellyanti, S.Si, Apt
   7. Rohayati Rahafat, S.Si, Apt
   8. Liza Fetrisiani, S.Si, Apt
   9. Indah Susanti, S.Si, Apt
   10. Yanto Eka Putra, S.Farm, Apt
   11. Ari Budiyanto, S.Si, Apt
   12. Anwar Wahyudi, SE
   13. Nofiyanti

## II. TIM KAJIAN

### 1. KAJIAN ILMIAH

| | | |
|---|---|---|
| 1. Ketua | : | 1. dr. Zorni Fadia |
| 2. Sekretaris | : | 2. Drs. Jenry Badjongga, Apt, M.Si |
| 3. Anggota | : | 1. Dra. Dettie Yulianti, Apt, M.Si |
| | | 2. Dra. Lucie Widowati, Apt, M.Si |
| | | 3. Dra. Retno Gitawati, Apt, MS |
| | | 4. Rengganis Pranandari, S.Farm, Apt |

**Tugas Pokok Tim Kajian Ilmiah :**

a. Pengumpulan, pengolahan, dan evaluasi data ilmiah yang berhubungan dengan penyiapan dan monografi Suplemen Pertama (I) Farmakope Indonesia Edisi IV
b. Pengkajian hal-hal Ilmiah yang berhubungan dengan Monografi Suplemen Pertama (I) Farmakope Indonesia Edisi IV
c. Kajian Farmakologi Monografi Suplemen Pertama (I) Farmakope Indonesia Edisi IV terpilih

### 2. KAJIAN TATA NAMA DAN LAMPIRAN

| | | |
|---|---|---|
| 1. Ketua | : | Drs. T. Bahdar J. Hamid, Apt, M.Pharm |
| 2. Sekretaris | : | Rohayati Rahafat, S.Si, Apt |
| 3. Anggota | : | 1. Drs. Richard Panjaitan, Apt, SKM |
| | | 2. Dra. Nani Sukasediati, MS, Apt |
| | | 3. Drs. Ketut Ritiasa, Apt |
| | | 4. Drs. Janahar Murad, Apt |
| | | 5. Drs. Syahrial Taher, Apt |
| | | 6. Dra. Ema Viaza, Apt |
| | | 7. Emma Rahmadhanti, S.Farm |

**Tugas Pokok Tim Kajian Tata Nama dan Lampiran :**

a. Tata Nama
b. Lampiran
c. Daftar Indeks

Ditetapkan di : JAKARTA
pada tanggal : 4 September 2009

**Direktur Jenderal**

DEPARTEMEN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
DIREKTUR JENDERAL BINA KEFARMASIAN DAN ALAT KESEHATAN

**Dra. Kustantinah, Apt, M.App.Sc**
NIP 195112271980032001

# KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kita panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Kuasa atas rahmat dan karuniaNya Suplemen I Farmakope Indonesia Edisi IV ini dapat diselesaikan dan diterbitkan.

Dengan berkembangnya ilmu pengetahuan dan teknologi di semua bidang, khususnya di bidang farmasi seperti standardisasi bahan baku obat, sediaan jadi, metode dan prosedur analisis, maka diterbitkan Suplemen I Farmakope Indonesia Edisi IV untuk melengkapi kebutuhan standar terhadap bahan baku dan sediaan jadi obat yang telah beredar di Indonesia.

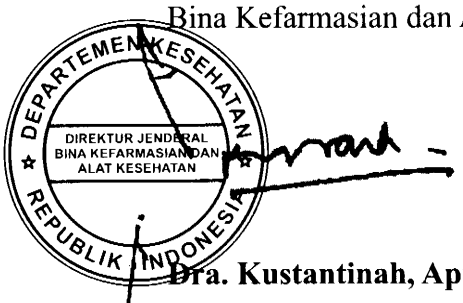
Pemilihan monografi bahan baku dan sediaan jadi obat pada suplemen I ini didasarkan pada pertimbangan perkembangan peredaran obat di Indonesia. Dengan demikian Suplemen I Farmakope Indonesia Edisi IV ini senantiasa dapat mengikuti perkembangan standar global.

Suplemen I Farmakope Indonesia Edisi IV ini berisi 105 monografi baru, 90 monografi dengan perubahan, 2 lampiran baru dan 12 lampiran dengan perubahan.

Panitia Farmakope yang dibentuk oleh Menteri Kesehatan yang anggotanya terdiri dari Badan POM, Depkes, perguruan tinggi dan ahli terkait lainnya telah melakukan penyusunan Suplemen Farmakope Indonesia Edisi IV ini melalui serangkaian pembahasan teknis, redaksional dan pengesahan.

Dengan terbitnya Suplemen I Farmakope Indonesia Edisi IV ini diharapkan produk sediaan farmasi di Indonesia dapat terjamin mutu, keamanan dan manfaatnya serta dapat memberikan jaminan perlindungan bagi kesehatan masyarakat secara keseluruhan dan dapat bersaing di dunia internasional. Kepada semua pihak yang telah berperan, serta berpartisipasi mulai dari persiapan sampai terbitnya buku ini, kami ucapkan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya. Semoga Allah SWT Tuhan Yang Maha Esa memberikan imbalan atas sumbangsihnya.

Jakarta, Desember 2009
Direktur Jenderal
Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan




**Dra. Kustantinah, Apt, M.App.Sc**
NIP 195112271980032001

# DAFTAR ISI

**Halaman**


Surat Keputusan Menteri Kesehatan R.I tentang Pemberlakuan Suplemen Pertama (I) Farmakope Indonesia Edisi IV ..... 1291

Surat Keputusan Menteri Kesehatan R.I tentang Pembentukan Panitia Suplemen Pertama (I) Farmakope Indonesia Edisi IV ..... 1293

Surat Keputusan Direktur Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan tentang Panitia Pelaksana Suplemen Pertama (I) Farmakope Indonesia Edisi IV ..... 1299

Kata Pengantar ..... 1303

Daftar Isi

- Simbol Yang Menunjukkan Perubahan Pada Farmakope ..... 1304
- Daftar Monografi ..... 1305
- Daftar Lampiran ..... 1307
- Daftar Perubahan ..... 1308
  1. Monografi Baru ..... 1308
  2. Monografi Dengan Perubahan ..... 1309
  3. Lampiran Baru ..... 1315
  4. Lampiran Dengan Perubahan ..... 1315
- Monografi ..... 1316
- Lampiran ..... 1511
- Pereaksi ..... 1586
- Indeks ..... 1589

## SIMBOL YANG MENUNJUKKAN PERUBAHAN PADA FARMAKOPE

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

| Jenis perubahan teks | Simbol |
|---|---|
| Perubahan | teks yang ditambahkan atau yang diubah |
| Penghilangan | |
| Penambahan | teks yang ditambahkan |

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

## DAFTAR MONOGRAFI


| | | |
|---|---|---|
| 1. | Acidi Ascorbici Compressi | 1316 |
| 2. | Acidi Ascorbici Injectio | 1316 |
| 3. | Acidi Folici Compressi | 1317 |
| 4. | Acidi Mefenamici Compressi | 1318 |
| 5. | Acidi Nalidixici Compressi | 1318 |
| 6. | Acidi Valproici Capsulae | 1319 |
| 7. | Acyclovirum | 1319 |
| 8. | Acycloviri Compressi | 1320 |
| 9. | Acycloviri Cremor | 1321 |
| 10. | Alprazolamum | 1321 |
| 11. | Alprazolami Compressi | 1322 |
| 12. | Aluminii et Magnesii Carbonas Compressi | 1323 |
| 13. | Aluminii et Magnesii Carbonas Suspensio Oralis | 1324 |
| 14. | Aluminii et Magnesii Compressi | 1326 |
| 15. | Aluminii et Magnesii Suspensio Oralis | 1326 |
| 16. | Aluminii et Magnesii Trisilicas Compressi | 1327 |
| 17. | Aluminii et Magnesii Trisilicas Suspensio Oralis | 1328 |
| 18. | Aluminii, Magnesii et Calcii Carbonas Compressi | 1329 |
| 19. | Aluminii, Magnesii et Calcii Carbonas Suspensio Oralis | 1330 |
| 20. | Aluminii, Magnesii et Simethiconi Compressi | 1331 |
| 21. | Aluminii, Magnesii et Simethiconi Suspensio Oralis | 1333 |
| | Aminophyllinum | 1334 |
| 22. | Aminophyllini Injectio | 1335 |
| 23. | Amoxicillini Capsulae | 1335 |
| 24. | Amoxicillini et Kalii Klavulanati Compressi | 1336 |
| 25. | Amoxicillinum et Kalii Klavulanatum pro Suspensione Orale | 1337 |
| 26. | Amphetamini Sulfas | 1338 |
| 27. | Amphetamini Sulfatis Compressi | 1339 |
| 28. | Ampicillinum Natricum | 1340 |
| 29. | Ampicillinum pro Injectione | 1341 |
| 30. | Astemizolum | 1342 |
| 31. | Astemizoli Compressi | 1343 |
| 32. | Atenololum | 1344 |
| 33. | Atenololi Compressi | 1346 |
| 34. | Bismuthi Subcarbonas | 1347 |
| 35. | Bleomicini Sulfas | 1348 |
| 37. | Bleomicinum pro Injectione | 1349 |
| 38. | Buspironi Hydrochloridum | 1350 |
| 39. | Buspironi Hydrochloridi Compressi | 1351 |
| 40. | Captoprili Compressi | 1352 |
| 41. | Carbamazepini Compressi | 1353 |
| 42. | Carboplatinum | 1354 |
| 43. | Carboplatinum pro Injectiones | 1356 |
| 44. | Carisoprodoli Compressi | 1357 |
| 45. | Cefachlorum | 1358 |
| 46. | Cefachlori Capsulae | 1362 |
| 47. | Cefadroxilum | 1360 |
| 48. | Cefadroxili Capsulae | 1362 |
| 49. | Cefadroxili Compressi | 1363 |
| 50. | Cefadroxilum pro Suspensione Orale | 1366 |
| 51. | Cefiximum | 1364 |
| 52. | Cefiximum pro Suspensione Orale | 1365 |
| 53. | Cefiximi Compressi | 1366 |
| 54. | Cefotaximum Natricum | 1366 |
| 55. | Cefotaximi Injectio | 1368 |
| 56. | Cefotiami Hydrochloridum | 1369 |
| 57. | Cefotiamum pro Injectione | 1370 |
| 58. | Ceftazidimum | 1371 |
| 59. | Ceftazidimi Injectio | 1372 |
| 60. | Ceftriaxonum Natricum | 1373 |
| 61. | Ceftriaxoni Injectio | 1374 |
| 62. | Ceftriaxonum pro Injectione | 1374 |
| 63. | Cefuroximum Natricum | 1375 |
| 64. | Cefuroximum pro Injectione | 1376 |
| 65. | Cephalexinum | 1377 |
| 66. | Cephalexini Compressi | 1377 |
| 67. | Cephalexini Hydrochloridum | 1378 |
| 68. | Cephalexini Capsulae | 1379 |
| 69. | Cephalexinum pro Suspensione Orale | 1379 |
| 70. | Cephradinum | 1380 |
| 71. | Cephradini Capsulae | 1381 |
| 72. | Cephradini Compressi | 1381 |
| 73. | Cephradinum pro Injectione | 1382 |
| 74. | Chlordiazepoxidum | 1383 |
| 75. | Chlordiazepoxidi Hydrochloridum | 1384 |
| 76. | Chlordiazepoxidi Hydrochloridi Capsulae | 1384 |
| 77. | Chloroquini Hydrochloridi Injectio | 1385 |
| 78. | Chlorthalidoni Compressi | 1386 |
| 79. | Ciprofloxacini Hidrochloridum | 1386 |
| 80. | Ciprofloxacini Compressi | 1388 |
| 81. | Clindamycini Injectio | 1389 |
| 82. | Clindamycinum pro Injectione | 1389 |
| 83. | Clobetazoli Propionas | 1390 |
| 84. | Clobetazoli Propionatis Cremor | 1391 |
| 85. | Clomifeni Citras | 1392 |
| 86. | Clomifeni Citratis Compressi | 1393 |
| 87. | Clonidini Hydrochloridum | 1394 |
| 88. | Clonidini Hydrochloridi Compressi | 1395 |
| 89. | Codeini Phosphatis Compressi | 1396 |
| 90. | Cyproheptadini Hydrochloridi Compressi | 1397 |

92. Cytarabinum 1397
93. Cytarabinum pro Injectione 1399
94. Deslanosidum 1400
95. Deslanosidi Injectio 1401
96. Dexamethasonum 1401
97. Dexamethasoni Elixir 1402
98. Dexamethasoni Injectio 1403
99. Diaethylstilbestrolum 1404
100. Diclofenaci Natricum 1405
101. Diclofenaci Natrici Compressi Delayed Release 1406
102. Diltiazemi Hydrochloridi Compressi 1408
103. Dydrogesteroni 1408
104. Dydrogesteroni Compressi 1409
105. Econazoli Nitratis Cremor 1410
106. Enalaprilum Maleas 1411
107. Enalaprilum Maleatis Compressi 1412
108. Erythromycinum 1415
109. Famotidinum 1417
110. Famotidini Compressi 1418
111. Felodipinum 1420
112. Ferrosi Fumaratis Compressi 1421
113. Fluorouracilum 1421
114. Fluorouracili Injectio 1422
115. Fluphenazini Hydrochloridum 1422
116. Fluphenazini Hydrochloridi Compressi 1423
117. Gemfibrozili Capsulae 1424
118. Glibenclamidi Compressi 1424
119. Glipizidum 1425
120. Glipizidi Compressi 1427
121. Griseofulvini Compressi 1429
122. Guaifenesinum 1429
123. Hydrocortisoni Butiras 1430
124. Isoniazidi Compressi 1432
125. Ketoconazolum 1432
126. Ketoprofenum 1432
127. Ketoprofeni Capsulae 1434
128. Lactosum Anhydricum 1434
129. Lactosum Monohydricum 1435
130. Lamivudinum 1437
131. Lansoprazolum 1439
132. Lansoprazoli Capsulae Delayed Release 1440
133. Levamisoli Hydrochloridi Compressi 1442
134. Levothyroxinum Natricum 1443
135 Levothyroxini Natrici Compressi 1445
136. Loratadinum 1447
137. Loratadini Compressi 1450
138. Loratadini Solutio Oralis 1451
139 Lovastatinum 1453
140. Lovastatini Compressi 1455
141. Mannitoli Injectio 1455
142 Mebendazoli Compressi 1456
143 Methadoni Hydrochloridi Compressi 1457
144 Methylergometrini Maleas 1458
145 Methylprednisolonum 1458
146. Methylprednisoloni Compressi 1460
147. Nandroloni Decanoas 1461
148. Natrii Fluoridum 1462
149. Nicotinamidum 1463
150. Nitrazepami Compressi 1464
151. Omeprazolum 1464
152. Opium 1466
153. Opii Pulvis 1467
154. Oxytetracyclinum 1468
155. Oxytetracyclini Hydrochloridum 1469
156. Oxytetracyclini Hydrochloridum pro Injectione 1469
157. Oxytocinum 1470
158. Oxytocini Injectio 1472
159. Perphenazini Compressi 1473
160. Pethidini Hydrochloridum 1473
161. Pethidini Hydrochloridi Injectio 1475
162. Phenylbutazoni Compressi 1475
163. Phenytoinum 1476
164. Piroxicamum 1477
165. Piroxicami Capsulae 1478
166. Piroxicami Compressi 1478
167. Prednisoloni Compressi 1479
168. Primaquini Phosphatis Compressi 1480
169. Procaini Hydrochloridi Injectio 1480
170. Promethazini Hydrochloridi Solutio Oralis 1481
171. Pyridoxini Hydrochloridi Compressi 1482
172. Quinini Aethylcarbonas 1482
173. Ranitidini Hydrochloridum 1483
174. Ranitidini Injectio 1483
175. Reserpinum 1484
176. Reserpini Compressi 1485
177. Rifampicini Capsulae 1487
178. Rifampicinum pro Injectione 1488
179. Rifampicini Suspensio Oralis 1489
180. Rifampicini et Isoniazidi Capsulae 1490
181. Rifampicini, Isoniazidi et Pyrazinamidi Compressi 1491
182. Rifampicini, Isoniazidi, Pyrazinamidi et Ethambutoli Hydrochloridi Compressi 1493
183. Sales Perorales ad Rehydrationem 1495
184. Simvastatinum 1497
185. Simvastatini Compressi 1499
186. Streptomycini Sulfas 1500
187. Streptomycinum pro Injectione 1501
188. Tetracyclini Hydrochloridi Capsulae 1502
189. Thiamini Hydrochloridi Compressi 1503
190. Timololi Maleatis Guttae Ophthalmicae 1503
191. Zidovudinum 1504
192. Zidovudini Capsulae 1505
193. Zidovudini Injectio 1506
194. Zidovudini Solutio Oralis 1507
195. Zidovudini Compressi 1509

# DAFTAR LAMPIRAN


| | | |
|---|---|---|
| <71> | Uji Sterilitas | 1512 |
| <131> | Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi | 1519 |
| <201> | Uji Endotoksin Bakteri | 1527 |
| <362> | Dimetilanilin | 1532 |
| <751> | Bahan Partikulat dalam Injeksi | 1533 |
| <911> | Keseragaman Sediaan | 1543 |
| <931> | Kromatografi | 1549 |
| <1021> | Penetapan Jarak Lebur atau Suhu Lebur | 1567 |
| <1031> | Penetapan Kadar Air | 1568 |
| <1071> | Penetapan pH | 1572 |
| <1076> | Mikroskopi Optik | 1574 |
| <1081> | Penetapan Rotasi Optik | 1575 |
| <1121> | Penetapan Susut Pengeringan | 1577 |
| <1191> | Spektrofotometer & Hamburan Cahaya | 1577 |

# DAFTAR PERUBAHAN

## MONOGRAFI BARU

1. Acidi Mefenamici Compressi
2. Acycloviri Compressi
3. Acycloviri Cremor
4. Aluminii et Magnesii Carbonas Compressi
5. Aluminii et Magnesii Carbonas Suspensio Oralis
6. Aluminii et Magnesii Compressi
7. Aluminii et Magnesii Suspensio Oralis
8. Aluminii et Magnesii Trisilicas Compressi
9. Aluminii et Magnesii Trisilicas Suspensio Oralis
10. Aluminii, Magnesii et Calcii Carbonas Compressi
11. Aluminii, Magnesii et Calcii Carbonas Suspensio Oralis
12. Aluminii, Magnesii et Simethiconi Compressi
13. Amoxicillini et Kalii Klavulanati Compressi
14. Amoxicillinum et Kalii Klavulanatum pro Suspensione Orale
15. Ampicillinum pro Injectione
16. Astemizolum
17. Astemizoli Compressi
18. Buspironi Hydrochloridi Compressi
19. Buspironi Hydrochloridum
20. Amoxicillini et Kalii Klavulanati Compressi
21. Captoprili Compressi
22. Carboplatinum
23. Carboplatinum pro Injectione
24. Cefachlorum
25. Cefachlori Capsulae
26. Cefadroxilum
27. Cefadroxili Capsulae
28. Cefadroxili Compressi
29. Cefadroxilum pro Suspensione Orale
30. Cefiximum
31. Cefiximi Compressi
32. Cefiximum pro Suspensione Orale
33. Cefotaximum Natricum
34. Cefotaximi Injectio
35. Cefotiami Hydrochloridum
36. Cefotiamum pro Injectione
37. Ceftazidimum
38. Ceftazidimi Injectio
39. Ceftriaxonum Natricum
40. Ceftriaxoni Injectio
41. Ceftriaxonum pro Injectione
42. Cefuroximum Natricum
43. Cefuroximum pro Injectione
44. Cephalexini Hydrochloridum
45. Cephalexinum pro Suspensione Orale
46. Cephradini Compressi
47. Cephradinum pro Injectione
48. Chlordiazepoxidi Hydrochloridi Capsulae
49. Chloroquini Hydrochloridi Injectio
50. Ciprofloxacini Compressi
51. Ciprofloxacini Hidrochloridum
52. Clindamycinum pro Injectione
53. Clobetazoli Propionas
54. Clobetazoli Propionatis Cremor
55. Codeini Phosphatis Compressi
56. Cytarabinum pro Injectione
57. Deslanosidi Injectio
58. Dexamethasoni Elixir
59. Dexamethasoni Injectio
60. Diclofenacum Natricum
61. Diclofenaci Natrici Compressi Delayed Release
62. Dydrogesteroni Compressi
63. Enalaprili Maleas
64. Enalaprili Maleatis Compressi
65. Famotidinum
66. Famotidini Compressi
67. Felodipinum
68. Fluphenazini Hydrochloridi Compressi
69. Gemfibrozili Capsulae
70. Glipizidum
71. Glipizidi Compressi
72. Lactosum Monohydricum
73. Lamivudinum
74. Lanzoprazolum
75. Lanzoprazoli Capsulae Delayed Release
76. Loratadini Compressi
77. Loratadini Solutio Oralis
78. Lovastatinum
79. Lovastatini Compressi
80. Methylprednisolonum
81. Methylprednisoloni Compressi
82. Omeprazolum
83. Oxytetracyclini Hydrochloridum pro Injectione
84. Oxytocinum
85. Perphenazini Compressi
86. Phenylbutazoni Compressi
87. Piroxicami Capsulae
88. Piroxicami Compressi
89. Prednisoloni Compressi
90. Procaini Hydrochloridi Injectio
91. Promethazini Hydrochloridi Sirupus
92. Ranitidini Injectio
93. Rifampicini et Isoniazidi Capsulae
94. Rifampicini Suspensio Oralis

95. Rifampicini, Isoniazidi et Pyrazinamidi Compressi
96. Rifampicini, Isoniazidi, Pyrazinamidi et Ethambutoli Hydrochloridi Compressi
97. Rifampicinum pro Injectione
98. Simvastatinum
99. Simvastatini Compressi
100. Streptomycinum pro Injectione
101. Zidovudinum
102. Zidovudini Capsulae
103. Zidovudini Compressi
104. Zidovudini Injectio
105. Zidovudini Solutio Oralis

## MONOGRAFI DENGAN PERUBAHAN

**Acidi Ascorbici Compressi**
*Waktu hancur (dihilangkan)*
*Disolusi (tambahan)*
*Penetapan kadar*

**Acidi Ascorbici Injectio**
*Baku Pembanding (tambahan)*
*Identifikasi*
*Endotoksin bakteri (tambahan)*
*Penetapan kadar*

**Acidi Folici Compressi**
*Baku pembanding*
*Waktu hancur*
*Penetapan kadar*
*Disolusi (tambahan)*
*Waktu hancur (hilangkan)*

**Acidi Nalidixici Compressi**
*Baku pembanding*
*Identifikasi*
*Penetapan kadar*

**Acidi Valproici Capsulae**
*Baku pembanding*
*Identifikasi*
*Disolusi (tambahan)*

**Alprazolamum**
*BM*
*Baku pembanding*
*Identifikasi (Identifikasi B)*
*Penetapan kadar (Larutan baku internal, Larutan baku, Larutan Uji, Sistem Kromatografi, Prosedur)*
*Wadah dan Penyimpanan.*

**Aminophyllinum**
*Baku pembanding*
*Penetapan kadar*

**Acyclovirum**
*BM*
*Kelarutan*
*Baku pembanding*
*Penetapan kadar*
*Batas guanin*
*Wadah dan penyimpanan*
*Cemaran senyawa organik mudah menguap (tambahan)*

**Alprazolami Compressi**
*Identifikasi*
*Keseragam sediaan*
*Penetapan kadar*
*Wadah dan penyimpanan*

**Aminophyllini Injectio**
*Penetapan kadar*
*Baku pembanding (tambahan)*
*Penandaan (tambahan)*
*CAS Reg No.*
*Rumus Kimia*
*Syarat Kadar*
*Pemerian*
*Baku pembanding (tambahan)*
*Identifikasi*
*Susut pengeringan*
*Penetapan kadar*

**Amoxicillini Capsulae**
*Baku pembanding*
*Disolusi*
*Penandaan (tambahan)*

**Bleomicini Sulfas**
*Perubahan judul monografi (judul terdahulu Bleomicini Sulfas Sterils)*
*Perubahan monografi*

**Amphetamini Sulfas**
*CAS Reg No.*
*Rumus Kimia*
*Syarat kadar*
*Pemerian*
*Baku pembanding (tambahan)*
*Identifikasi*
*Susut pengeringan*
*Keasaman-kebasaan (dihilangkan)*
*Dekstroamfetamin (tambahan)*
*Kemurnian*
*Wadah dan penyimpanan*

**Amphetamini Sulfatis Compressi**
*Syarat Kadar*
*Baku pembanding*
*Identifikasi*
*Syarat lain (dihilangkan)*
*Waktu hancur (dihilangkan)*
*Disolusi (tambahan)*
*Keseragaman sediaan (Tambahan)*
*Penetapan Kadar*
*Wadah dan penyimpanan*

**Ampicillinum Natricum**
*Perubahan judul (judul terdahulu : Ampicillinum Natricum Sterile)*
*Syarat kadar*
*Baku pembannding*
*Larutan terkonstitusi (dihilangkan)*
*Bahan partikulat (dihilangkan)*
*Dimetilamina ( sistem Syarat lain) lainkromatografi, Prosedur)*
*Penetapan kadar*
*Wadah dan penyimpanan*

**Atenololum**
*Perubahan monografi*

**Atenololi Compressi**
*Perubahan monografi*

**Bismuthi Subcarbonas**
*Perubahan monografi*

**Chlordiazepoxidum**
*BM*
*Identifikasi*
*Logam berat*

**Bleomicinum pro Injectione**
*Perubahan judul (judul terdahulu Bleomicini Sulfas Sterilis)*
*Perubahan monografi*

**Carbamazepini Compressi**
*Baku pembanding*
*Disolusi*
*Penetapan kadar*
*Wadah dan penyimpanan*

**Carisoprodili Compressi**
*Baku pembanding*
*Disolusi* (tambahan)

**Cephalexini Compressi**
*Baku pembanding*
*Disolusi*
*Penandaan (tambahan)*

**Cephalexini Capsule**
*Baku pembanding*
*Disolusi*

**Cephalexinum**
*BM*
*Syarat kadar*
*Baku pembanding*
*Dimetilanilin (tambahan)*

**Cephradini Capsule**
*Syarat kadar*
*Baku pembanding*
*Disolusi*
*Penetapan kadar (tambahan)*
*Air (hilangkan)*
*Penetapan Potensi (hilangkan)*

**Cephradinum**
*BM*
*Syarat kadar*
*Baku pembanding*
*Penetapan kadar (tambahan)*
*Penetapan Potensi (hilangkan)*

**Cyproheptadini Hydrochloridi Compressi**
*Baku pembanding*
*Penetapan Kadar*

*Cemaran senyawa organik mudah menguap (tambahan)*
*Penetapan kadar*

**Chlordiazepoxidi Hydrochloridi**
*Syarat kadar*
*Pemerian*
*Kelarutan*
*Baku pembanding*
*Identifikasi*
*Susut pengeringan*
*Penetapan kadar*
*Wadah dan penyimpanan*
*Jarak lebur (tambahan)*
*Penandaan (tambahan)*
*Cemaran senyawa organik mudah menguap (tambahan)*

**Chlortalidoni Compressi**
*Baku pembanding*
*Disolusi*

**Clindamycini Injectio**
*Perubahan judul monografi (judul terdahulu Clindamycini Phosphatis Injectio)*
*Perubahan monografi*

**Clomifeni Citras**
*BM*
*Baku pembanding*
*Identifikasi*
*Isomer -z*
*Senyawa sejenis*
*Penetapan kadar*
*Wadah dan penyimpanan*

**Clomifeni Citratis Compressi**
*Baku pembanding*
*Identifikasi*
*Disolusi*
*Penetapan kadar*

**Clonidini Hydrochloridum**
*Perubahan monografi*

**Clonidini Hydrochloridi Compressi**
*Perubahan monografi*

**Cytarabinum**
*Syarat kadar*
*Baku pembanding*
*Identifikasi*
*Penetapan kadar*
*Penandaan (tambahan)*
*Kemurnian kromatografi (tambahan)*
*Syarat lain (tambahan)*
*Senyawa sejenis (tambahan)*

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

**Deslanosidum**
*Perubahan monografi*

**Deslanosidi Injectio**
*Perubahan monografi*

**Diaethylbesterolum**
*Baku pembanding*
*Identifikasi*
*Penetapan kadar*

**Diltiazem Hydrochloridi Compressi**
*Definisi*
*Baku pembanding*
*Disolusi*

**Dydrogesteronum**
*Baku pembanding*
*Identifikasi*
*Jarak lebur*
*Rotasi jenis*
*Kemurnian kromatografi (tambahan)*
*Penetapan kadar*

**Econazoli Nitratis Cremor**
*Identifikasi*
*Penetapan kadar*

*Baku Pembanding*
*Identifikasi*
*Jarak lebur*
*Penetapan kadar*

**Erythromycinum**
*Syarat kadar*
*Baku pembanding*
*Identifikasi*
pH
*Sisa pemijaran*
*Tiosian* (tambahan)
*Senyawa sejenis (tambahan)*
*Penetapan kadar (tambahan)*

**Ferrosi Fumaratis Compressi**
*Baku pembanding (tambahan)*
*Disolusi (tambahan)*
*Waktu hancur (hilangkan)*

**Fluorouracili Injectio**
*Baku pembanding*
*Identifikasi*
*Penetapan kadar*

**Fluorouracilum**
*Syarat kadar*
*Identifikasi*
*Penetapan kadar*

**Fluphenazini Hidrochloridum**
*Baku pembanding*
*Identifikasi*
*Penetapan kadar*
*Cemaran umum (tambahan)*
*Cemaran senyawa organik mudah menguap (tambahan)*

**Isoniazidi Compressi**
*Baku pembanding*
*Disolusi*
*Penetapan kadar*

**Ketoconazolum**
*Baku pembanding*
*Cemaran senyawa organik mudah menguap (tambahan)*
*Penetapan kadar*

**Guaiafenesinum**
*Baku pembanding*
*Identifikasi*
*Penetapan kadar*
*Kemurnian kromatografi (tambahan)*
*Cemaran senyawa organik mudah menguap (tambahan)*
*pH (hilangkan)*
*Guaiakol bebas (hilangkan)*

**Hydrocortison Butiras**
*Baku pembanding*
*Identifikasi*
*Penetapan kadar*
*Kemurnian kromatografi (tambahan)*
*Jarak lebur (hilangkan)*
*Hidrokortison 21-butiran dan cemaran sejenis (hilangkan)*

**Ketoprofeni Capsulae**
*Baku pembanding*
*Senyawa sejenis*
*Disolusi (tambahan)*

**Ketoprofenum**
*Syarat kadar*
*Kelarutan*
*Baku pembanding*
*Identifikasi*
*Sisa pemijaran*
*Penetapan kadar*
*Logam berat (tambahan)*
*Warna dan akromisitas (tambahan)*
*Senyawa sejenis (tambahan)*

**Lactosum Anhydras**
*Perubahan judul monografi (judul terdahulu Lactosum)*
*Perubahan monografi.*

**Levamisoli Hidrochloridi Compressi**
*Baku pembanding*
*Identifikasi*
*Disolusi*
*Kemurnian kromatografi*
*Penetapan kadar*

*Penetapan kadar*
*Halida terlarut (hilangkan)*

**Levothyroxini Natricum**
*Rotasi jenis*
*Liotironin natrium*
*Penetapan kadar*
*Iodida anorganik (tambahan)*
*Halida terlarut (hilangkan)*

**Mannitoli Injectio**
*Baku pembanding*
*Identifikasi*
*Endotoksin bakteri*
*Penetapan kadar*

**Mebendazoli Compressi**
*Baku pembanding*
*Penetapan kadar*
*Disolusi (tambahan)*
*Waktu hancur (hilangkan)*

**Methadonni Hydrochloridi Compressi**
*Baku pembanding*
*Disolusi*
*Waktu hancur*
*Penetapan kadar*

**Methylergometrini Maleas**
*BM*
*Baku pembanding*
*Identifikasi*
*Rotasi jenis*
*Penetapan kadar*

**Nandroloni Decanoas**
*Baku pembanding*
*Identifikasi*
*Penetapan kadar*
*Senyawa organik mudah menguap (tambahan)*
*Kemurnian kromatografi (tambahan)*

**Natrii Fluoridum**
*Cemaran senyawa organik mudah menguap*
*Penetapan kadar*
*Baku pembanding (tambahan)*

**Oxytocini Injectio**
*Syarat kadar*
*Baku pembanding*
*pH*
*Kelarutan*
*Baku pembanding*
*Identifikasi*
*Susut pengeringan*
*Sisa pemijaran*
*Jarak lebur (tambahan)*
*Zat mudah terarangkan (tambahan)*
*Senyawa organik mudah menguap (tambahan)*
*Kejernihan larutan (hilangkan)*
*Warna dan akromisitas (hilangkan)*
*Penetapan kadar*
*Wadah dan penyimpanan*

**Nitrazepami Compressi**
*Disolusi (tambahan)*
*Senyawa sejenis dan hasil urai*
*Penetapan kadar*

**Opii Pulvis**
*Syarat kadar*
*Pemerian*
*Mikroskopik*
*Penetapan kadar*

**Opium**
*Syarat kadar*
*Pemerian*
*Mikroskopik*
*Mikroskopik (dihilangkan)*
*Penetapan kadar*

**Oxytetracyclini Hydrochloridum**
*Baku pembanding*
*Identifikasi*
*pH*
*Penetapan kadar*
*Syarat lain (tambahan)*

**Oxytetracyclinum**
*Baku pembanding*
*Identifikasi*
*Penetapan kadar*
*Syarat lain (tambahan)*

**Primaquini Phosphatis Compressi**
*Baku pembanding*
*Disolusi*

**Quinini Aethylcarbonas**
*Syarat kadar*
*Pemerian*
*Kelarutan*

*Endotoksin bakteri (tambahan)*
*Aktivitas presor (hilangkan)*
*Penetapan kadar*

**Pethidini Hydrochloridum**
*BM*
*Syarat kadar*
*Baku pembanding*
*Identifikasi*
*Susut pengeringan*
*Kemurnian kromatografi*
*Cemaran senyawa organik mudah menguap* (tambahan)
*Penetapan kadar*

**Pethidini Hydrochoridi Injectio**
*Baku pembanding*
*Identifikasi*
*Endotoksin bakteri (tambahan)*
*Penetapan kadar*

**Phenytoinum**
*Syarat kadar*
*Baku pembanding*
*Batas Benzofenon*
*Kemurnian kromatografi (tambahan)*
*Penetapan kadar*

**Piroxicamum**
*Baku pembanding*
*Identifikasi*
*Penetapan kadar*

**Pyridoxini Hydrochloridi Compressi**
*Baku pembanding*
*Disolusi* (tambahan)
*Waktu hancur (hilangkan)*

**Rifampicini Capsulae**
*Baku pembanding*
*Disolusi*
*Penetapan kadar*

**Tetracyclini Hydrochloridi Capsule**
*Baku pembanding*
*Disolusi*
*4-epianhidrotetrasiklin*
*Identifikasi*
*Sisa pemijaran*
*Klorida*
*Sulfat*
*Penetapan kadar*
*Wadah dan penyimpanan*
*Air (tambahan)*

**Ranitidin Hydrochloridum**
*Kelarutan*
*Baku pembanding*
*Cemaran senyawa organik mudah menguap* (tambahan)

**Reserpini Compressi**
*Baku pembanding*
*Identifikasi alkaloid lain*
*Penetapan kadar*
*Disolusi (tambahan)*
*Keseragaman sediaan (tambahan)*

**Reserpinum**
*BM*
*Baku pembanding*
*Identifikasi*
*Penetapan kadar*

**Sales Perorales Ad Rehydratationem**
*Perubahan monografi*

**Streptomycini Sulfas**
*Perubahanan monografi*

**Thiamini Hydrochloridi Compressi**
*Baku pembanding*
*Disolusi (tambahan)*
*Waktu hancur (hilangkan)*

**Timololi Maleatis Guttae Ophthalmicae**
*Baku pembanding*
*Penetapan kadar*

## LAMPIRAN BARU

<362> Dimetilanilin
<1076> Mikroskopi Optik

## LAMPIRAN DENGAN PERUBAHAN

<71> Uji Sterilitas
<131> Penetapan Potensi Antibiotik Secara Mikrobiologi
<201> Endotoksin Bakteri
<751> Bahan Partikulat dalam Injeksi
<911> Keseragaman Sediaan
<931> Kromatografi
<1021> Penetapan Jarak Lebur atau Suhu Lebur
<1031> Penetapan Kadar Air
<1071> Penetapan pH
<1081> Penetapan Rotasi Optik
<1121> Penetapan Susut Pengeringan
<1191> Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya

# MONOGRAFI

## ACIDI ASCORBICI COMPRESSI
**Tablet Asam Askorbat**
**Tablet Vitamin C**

***Hilangkan persyaratan:***
▪**Waktu hancur** <1251> Tidak lebih dari 30 menit.▪

***Tambahan persyaratan:***
▪**Disolusi** <1231> *Prosedur untuk gabungan sampel.*
*Media disolusi*: 900 ml air.
*Alat tipe 2*: 50 rpm.
*Waktu*: 45 menit.
*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah $C_6H_8O_6$ yang terlarut, menggunakan *Prosedur* yang tertera pada *Penetapan kadar*, lakukan segera tanpa penundaan. Jika perlu lakukan modifikasi.
*Toleransi* Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_6H_8O_6$ dari jumlah yang tertera pada etiket.▪

***Perubahan:***
**Penetapan kadar**
*Larutan uji* Masukkan tidak kurang dari 20 tablet ke dalam labu tentukur 1000-ml yang berisi 250 ml *asam metafosfat asetat LP*, sumbat labu, kocok secara mekanik selama 30 menit hingga tablet hancur sempurna. Encerkan dengan air sampai tanda. Pindahkan sebagian larutan ke dalam tabung sentrifuga, sentrifus hingga diperoleh beningan jernih. Jika perlu encerkan beningan secara kuantitatif dengan air, hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 500 µg per ml.
*Prosedur* Pipet 4 ml larutan setara dengan lebih kurang 2 mg asam askorbat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 50 ml, tambahkan 5 ml *asam metafosfat asetat LP*,▪titrasi dengan *diklorofenol indofenol LV*, hingga terjadi warna merah muda selama paling sedikit 5 detik. Lakukan penetapan blangko menggunakan campuran 5,5ml *asam metafosfat asetat LP* dan 15 ml air.▪ Hitung jumlah mg, asam askorbat, $C_6H_8O_6$, dalam tiap tablet dengan rumus:

$$V_U - V_B\left(\frac{1000}{Vn}\right)E$$

$V_U$ dan $V_B$ masing-masing adalah volume dalam ml *diklorofenol indofenol LV* pada titrasi *Larutan uji* dan penetapan blangko, $E$ adalah kesetaraan tiap ml *diklorofenol indofenol LV* dengan asam askorbat yang diperoleh pada pembakuan *diklorofenol indofenol LV*, $V$ adalah volume *Larutan uji* yang digunakan pada titrasi, $n$ adalah jumlah tablet asam askorbat yang digunakan pada pembuatan *Larutan uji*.

## ACIDI ASCORBICI INJECTIO
**Injeksi Asam Askorbat**
**Injeksi Vitamin C**

***Tambahan persyaratan:***
▪**Baku pembanding** *Asam Askorbat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Endotoksin BPFI;* [*Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi*] Rekonstitusi seluruh isinya, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.▪

***Perubahan:***
**Identifikasi**
B ▪Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.▪

***Tambahan persyaratan:***
▪ **Endotoksin bakteri** <201> Tidak lebih dari 1,2 unit Endotoksin FI per mg asam askorbat.▪

***Perubahan:***
**Penetapan kadar** ▪Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.
*Fase gerak* Larutkan 15,6 g *natrium fosfat dibasa P* dan 12,2 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 2000 ml air, atur pH hingga 2,5 ± 0,05 dengan penambahan *asam fosfat P*. Lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.
*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Asam Askorbat BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. [*Catatan Simpan dalam lemari pendingin dan terlindung dari cahaya hingga saat digunakan. Larutan stabil selama 24 jam. Suntikkan dalam waktu 3 jam setelah diambil dari lemari pendingin*].
*Larutan uji* Jika perlu encerkan sejumlah volume injeksi secara bertahap dan kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. [*Catatan Simpan dalam lemari pendingin dan terlindung dari cahaya hingga saat digunakan. Larutan stabil selama 24 jam. Suntikkan dalam waktu 3 jam setelah diambil dari lemari pendingin*].
*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 245 nm dan kolom 6 mm x 150 mm, berisi bahan pengisi *L39*. Laju alir lebih kurang 0,6 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 3500 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 1,6 dan simpangan baku relatif

pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 1,5%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 4 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, asam askorbat, $C_6H_8O_6$, per ml zat uji dengan rumus:

$$CD\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Asam Askorbat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *D* adalah faktor pengenceran; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.▪

## ACIDI FOLICI COMPRESSI
### Tablet Asam Folat

***Perubahan:***

**Baku pembanding** *Asam Folat BPFI*; tidak boleh dikeringkan; lakukan penetapan kadar air pada saat digunakan. ▪Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.▪ ▪*Senyawa Sejenis A Asam Folat BPFI* (kalsium formiltetrahidrofolat); tidak boleh dikeringkan; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.▪

***Hilangkan persyaratan:***

▪**Waktu hancur** <1251> Tidak lebih dari 30 menit.▪

***Tambahan persyaratan:***

▪**Disolusi** <1231>

*Media disolusi*: 500 ml air.

*Alat tipe 2*: 50 rpm.

*Waktu*: 45 menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah $C_{19}H_{19}N_7O_6$ yang terlarut, menggunakan *Prosedur* yang tertera pada *Penetapan kadar*. Jika perlu lakukan modifikasi.

*Toleransi* Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{19}H_{19}N_7O_6$ dari jumlah yang tertera pada etiket.▪

***Perubahan:***

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

*Fase gerak* Timbang saksama sejumlah 35,1 g *natrium perklorat P*, dan 1,40 g *kalium fosfat monobasa P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml. Tambahkan 7,0 ml *kalium hidroksida 1 N* dan 40 ml *metanol P*, Encerkan dengan air sampai tanda. Atur pH hingga 7,2 dengan penambahan *kalium hidroksida 1 N* atau *asam fosfat P*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Pelarut* Buat larutan dalam air yang mengandung 2 ml *amonium hidroksida P* dan 1 g *natrium perklorat P* tiap 100 ml.

*Larutan kesesuaian sistem* Buat larutan yang mengandung *Asam Folat BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Asam Folat BPFI* (kalsium formiltetrahidrofolat) masing-masing lebih kurang 0,2 mg per ml dalam *Pelarut*. Saring dengan penyaring membran dengan porositas 1 µm atau lebih kecil, sebelum digunakan.

*Larutan baku* Timbang saksama lebih kurang 30 mg *Asam Folat BPFI* yang telah dikoreksi terhadap kadar air, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 0,20 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg asam folat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml larutkan dengan *Pelarut*, kocok kuat-kuat hingga asam folat larut, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Saring melalui penyaring, buang sejumlah filtrat pertama.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A asam folat dan asam folat (kalsium formiltetrahidrofolat) tidak kurang dari 3,6; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah mg, asam folat, $C_{19}H_{19}N_7O_6$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$CV\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Asam Folat BPFI*, dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume *Larutan uji* dalam ml, $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.▪

***Tambahan monografi*** **:**
**▪ACIDI MEFENAMICI COMPRESSI**
**Tablet Asam Mefenamat**

Tablet Asam Mefenamat mengandung asam mefenamat, $C_{15}H_{15}NO_2$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Asam Mefenamat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan.

**Identifikasi** Ekstraksi sejumlah serbuk tablet yang mengandung 0,25 g asam mefenamat, dua kali, tiap kali dengan 30 ml *eter P.* Cuci kumpulan ekstrak dengan air, uapkan hingga kering di atas tangas air dan keringkan residu pada 105°. Larutkan dalam sejumlah minimum *etanol mutlak P* dan uapkan hingga kering di atas tangas air. Spektrum serapan inframerah, sesuai dengan spektrum serapan *Asam Mefenamat BPFI.*

**Waktu hancur <1251>** 30 menit.

**2,3-Dimetilanilin** Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan (1)* Kocok sejumlah serbuk tablet yang setara dengan 0,25 g asam mefenamat dengan 10 ml campuran *diklorometan P-metanol P* (3:1) selama 10 menit. Sentrifus dan gunakan beningan.

*Larutan (2)* Buat larutan 2,3-dimetilanilin dalam campuran *diklorometan P-metanol P* (3:1) dengan kadar 2,5 bpj.

*Prosedur* Totolkan secara terpisah masing-masing 40 µl *Larutan (1)* dan *Larutan (2)* pada lempeng kromatografi silika gel G. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi fase gerak campuran *amonia 18 M-1,4-dioksan P-toluen P* (1:25:90) dan biarkan fase gerak merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, keringkan dalam aliran udara hangat, lakukan penampakan bercak dengan *Metode I.* Bercak sesuai dengan 2,3-dimetilanilin dalam kromatogram yang diperoleh dari *Larutan (1)* tidak lebih intensif daripada bercak yang diperoleh dari *Larutan (2)* (100 bpj).

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

*Larutan (1)* Gunakan beningan yang diperoleh dari uji 2,3-dimetilanilin.

*Larutan (2)* Encerkan 1 bagian *Larutan (1)* menjadi 500 bagian dengan campuran *diklorometan P-metanol P (3:1).*

*Prosedur* Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µl *Larutan (1)* dan *Larutan (2)* pada lempeng kromatografi silika gel *GF 254.* Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi fase gerak campuran *asam asetat glasial P-1,4-dioksan P- toluen P* (1:25:90) dan biarkan fase gerak merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng dan keringkan di udara. Paparkan dengan uap iodum selama 5 menit dan amati di bawah sinar ultraviolet (254 nm). Bercak sekunder dalam kromatogram yang diperoleh dari *Larutan (1)* tidak lebih intensif daripada bercak yang diperoleh dari *Larutan (2)* (0,2%). Abaikan bercak dengan nilai *Rf* 0,04 atau kurang.

**Penetapan kadar** Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet yang setara dengan lebih kurang 0,5 g asam mefenamat, larutkan dalam lebih kurang 80 ml *etanol mutlak P* hangat yang telah dinetralkan terhadap larutan *merah fenol P*, lakukan pemanasan atau sonikasi untuk membantu pelarutan. Dinginkan, tambahkan *etanol mutlak P* yang telah dinetralkan secukupnya hingga 100 ml, campur dan titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 M* menggunakan larutan *merah fenol P* sebagai indikator.

*1 ml natrium hidroksida 0,1 M setara dengan 24,13 mg* $C_{15}H_{15}NO_2$. ▪

**ACIDI NALIDIXICI COMPRESSI**
**Tablet Asam Nalidiksat**

***Perubahan:***
**Baku pembanding** *Asam Nalidiksat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. ▪Simpan dalam wadah tertutup rapat.▪
***Perubahan:***
**Identifikasi** ▪Waktu retensi puncak asam nalidiksat dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar.* ▪

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

*Fase gerak* Buat larutan 784 mg *Kalium fosfat dibasa P* dalam 325 ml air, tambahkan larutan 2,62 g heksadesiltrimetilamonium bromida dalam 350 ml *metanol P.* Tambahkan 325 ml *metanol P,* saring dan awaudarakan. Larutan mempunyai pH lebih kurang 10. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku internal* Buat larutan *Asam sulfanilat P* dalam *Fase gerak* mengandung lebih kurang 0,8 mg per ml.

*Larutan baku* Buat larutan *Asam Nalidiksat BPFI* dalam *metanol P* dengan kadar lebih kurang 0,18 mg per ml. Pipet 5 ml larutan ini dan 1,0 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 150 mg asam nalidiksat, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, tambahkan lebih kurang 400 ml *metanol P*, sonikasi selama 30 menit. Kocok secara mekanik selama 30 menit, sonikasi kembali selama 30 menit, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, saring. Pipet 3 ml filtrat jernih dan 1,0 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif asam sulfanilat lebih kurang 0,7 dan asam nalidiksat 1,0; resolusi, *R*, antara puncak asam sulfanilat dan asam nalidiksat tidak kurang dari 1, simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, asam nalidiksat, $C_{12}H_{12}N_2O_3$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$C\left(\frac{12.500}{3}\right)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Asam Nalidiksat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; $R_U$ dan $R_S$ berturut-turut adalah perbandingan respons puncak asam nalidiksat dan asam sulfanilat *Larutan uji* dan *Larutan baku*.▪

## ACIDI VALPROICI CAPSULAE
**Kapsul Asam Valproat**

***Perubahan:***

**Baku pembanding** *Asam Valproat BPFI*; ▪tidak boleh dikeringkan. Sesudah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat.▪

***Perubahan:***

**Identifikasi**

B. Masukkan sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 250 mg asam valproat ke dalam corong pisah. Tambahkan 20 ml *natrium hidroksida 1 N*, kocok dan biarkan hingga lapisan memisah. Pindahkan lapisan air ke dalam corong pisah kedua, tambahkan 4 ml *asam klorida P* campur dan ekstraksi dengan 40 ml *n-heptan P*. Saring lapisan n-heptan melalui wol kaca ke dalam gelas piala, dan uapkan ekstrak di atas tangas uap dengan mengalirkan udara hingga kering. ▪Pipet 2 tetes residu ke dalam tabung reaksi yang berisi 0,5 ml larutan kalium iodida (1 dalam 50) dan 0,5 ml larutan kalium iodat (1 dalam 25), terjadi warna kuning.▪

***Tambahan persyaratan:***

▪**Disolusi** <1231>

*Media disolusi:* 900 ml larutan yang mengandung *natrium lauril sulfat P* 5 mg per ml dalam *cairan usus buatan LP* (dibuat tanpa enzim dan dengan *natrium fosfat monobasa P* sebagai pengganti *kalium fosfat monobasa P)*, atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *natrium hidroksida 5 M*.

*Alat tipe 2:* 50 rpm.

*Waktu:* 60 menit.

*Larutan baku internal* dan *Sistem kromatografi* lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

*Larutan baku* Buat larutan *Asam Valproat BPFI* dengan kadar sama dengan *Larutan uji*. Pipet 10 ml larutan ke dalam wadah yang sesuai. Tambahkan lebih kurang 3,0 g *natrium klorida P*, campur dengan pengaduk vorteks selama 5 menit. Tambahkan lebih kurang 1 ml *asam klorida 6 N* dan 5,0 ml *Larutan baku internal*. Kocok selama 2 menit. Biarkan fase terpisah, ambil lapisan n-heptan dan saring. Buang lapisan air.

*Larutan uji* Pipet 10 ml larutan yang diuji pada wadah yang sesuai. Lakukan seperti yang tertera pada *Larutan baku* dimulai dengan kata-kata "Tambahkan lebih kurang 3,0 g".

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

*Toleransi* Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q) $C_8H_{16}O_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.▪

## ACYCLOVIRUM
**Asiklovir**

*9-[(2-Hidroksietoksi)metil]guanin* [59277-89-3]

$C_8H_{11}N_5O_3$ BM ▪225,20▪

***Perubahan :***

**Kelarutan** Larut dalam asam klorida ▪encer ;▪sukar larut dalam air; tidak larut dalam etanol.

***Perubahan :***

**Baku pembanding** *Asiklovir BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Tetapkan kadar air ▪secara titrimetri▪ pada waktu akan digunakan untuk analisis kuantitatif. ▪Simpan dalam wadah tertutup rapat.▪

***Tambahan persyaratan*:**

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

*Pelarut* gunakan *dimetil sulfoksida P*.▪

***Perubahan:***

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang, ▪terlindung dari cahaya dan lembab.▪

***Tambahan monografi :***
**▪ ACYCLOVIRI COMPRESSI**
**TABLET ASIKLOVIR**

Tablet Asiklovir mengandung asiklovir, $C_8H_{11}N_5O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Asiklovir BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Tetapkan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan untuk analisis kuantitatif. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

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

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

**Disolusi <1231>**

*Media disolusi*: 900 ml *asam klorida 0,1 N*.
*Alat tipe 2:* 50 rpm.
*Waktu:* 45 menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah $C_8H_{11}N_5O_3$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji yang telah diencerkan dengan *asam klorida 0,1 N*, dan serapan *Larutan baku Asiklovir BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 254 nm.

*Toleransi* Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_8H_{11}N_5O_3$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Senyawa sejenis** Tidak lebih dari 2,0%, kandungan cemaran guanin dan kandungan cemaran lain tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatogafi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

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

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

*Prosedur* Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 20 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Hitung persentase masing-masing cemaran pada serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

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

$r_i$ adalah respons puncak masing-masing cemaran dan $r_s$ adalah jumlah respons semua puncak :

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

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

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

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

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

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 10 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg asiklovir, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam 10 ml *natrium hidroksida 0,1 N*, encerkan dengan air sampai tanda, saring.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1,* pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem 1* dan rekam respons puncak asiklovir seperti tertera pada *Prosedur*; waktu retensi relatif guanin dan asiklovir berturut – turut adalah lebih kurang 0,6 dan 1,0; resolusi, *R*, antara guanin dan asiklovir tidak kurang dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%. Lakukan kromatografi pada *Larutan kesesuaian sistem 2,* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg, asiklovir, $C_8H_{11}N_5O_3$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

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

C adalah kadar *Asiklovir BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat, antara suhu 15° dan 25°. Terlindung dari cahaya dan lembab. ▪

***Tambahan monografi:***
**▪ ACYCLOVIRI CREMOR**
**Krim Asiklovir**

Krim Asiklovir adalah asiklovir dalam dasar krim yang sesuai. Mengandung asiklovir, $C_8H_{11}N_5O_3$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Asiklovir BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Tetapkan kadar air pada waktu akan digunakan untuk analisis kuantitatif. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

**Identifikasi**

A. Spektrum serapan utraviolet *Larutan uji* pada panjang gelombang 230 nm sampai 350 nm menunjukkan maksimum pada 255 nm sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

B. Waktu retensi puncak utama pada kromatogram *Larutan (2)* sesuai dengan *Larutan (3)* seperti yang tertera pada *Batas guanin*.

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

*Larutan (1)* Masukkan sejumlah krim yang telah dicampur homogen setara dengan lebih kurang 30 mg asiklovir ke dalam 10 ml tabung sentrifuga berskala dan bertutup, tambah 3 ml *natrium hiroksida 0,1 M* dan kocok hingga krim terdispersi. Tambahkan 5 ml campuran *kloroform P-1-propanol P (1:2)*, kocok, sentrifus dan pindahkan lapisan atas ke dalam tabung sentrifuga yang berbeda, encerkan dengan *natrium hiroksida 0,1 M* hingga 5 ml. Campur, sentrifus dan gunakan lapisan air bagian atas.

*Larutan* (2) Encerkan *Larutan (1)* dengan *natrium hidroksida 0,1 M* (1 : 10).

*Larutan* (3) Timbang saksama lebih kurang 6 mg *Asiklovir BPFI*, larutkan dalam 10 ml *natrium hidroksida 0,1 M*.

*Larutan* (4) Timbang saksama lebih kurang 6 mg guanin, larutkan dalam 100 ml *natrium hidroksida 0,1 M*.

*Prosedur* Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan (1)*, *Larutan (2)*, *Larutan (3)* dan *Larutan (4)* pada lempeng kromatografi yang dilapisi selulosa F254. Masukkan lempeng ke dalam bejana yang berisi *etil asetat P* dan biarkan pelarut merambat hingga bagian atas lempeng. Angkat lempeng, keringkan dalam aliran udara dan ulangi pengembangan dengan arah yang sama menggunakan campuran *1-propanol P-amonia 13,5 M-amonium sulfat* 5% (10:30:60), biarkan pelarut merambat 8 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan kering di udara dan amati di bawah sinar ultraviolet 254 nm. Bercak sekunder yang diperoleh dari *Larutan (1)* tidak lebih intensif dari bercak *Larutan (4)* (1,0%). Abaikan bercak lain yang muncul tepat di bawah batas rambat fase gerak.

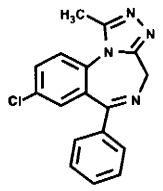
**Penetapan kadar** Timbang saksama sejumlah krim setara dengan 7,5 mg asiklovir, masukkan ke dalam corong pisah yang sesuai, tambahkan 50 ml *asam sulfat 0,5 M* dan 50 ml *etil asetat P*, kocok, biarkan memisah dan kumpulkan lapisan air bagian bawah yang jernih. Cuci lapisan organik dengan 20 ml *asam sulfat 0,5 M*, encerkan campuran cucian dan lapisan air dengan *asam sulfat 0,5 M* hingga 100,0 ml. Campur dan saring dengan kertas Whatman GF/F, buang filtrat pertama dan pipet 10 ml filtrat ke dalam labu tentukur 50-ml tambahkan air sampai tanda. Ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 255 nm. Hitung jumlah dalam mg, asiklovir, $C_8H_{11}N_5O_3$, dalam krim yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{A_U}{A_{(1\%,1cm)}}\right)5000$$

$A_U$ adalah serapan larutan uji, $A_{(1\%,1cm)}$ adalah serapan jenis asiklovir dalam air pada panjang gelombang 255 nm yang nilainya 562.

**Wadah dan penyimpanan** Simpan pada suhu tidak lebih dari 25 °C. ▪

**ALPRAZOLAMUM**
**Alprazolam**



*8-Kloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-α][1,4] benzodiazepina* [28981-97-7]
$C_{17}H_{13}ClN_4$ BM▪ 308,76▪

***Perubahan:***
**Baku pembanding** *Alprazolam BPFI* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan,▪ simpan dalam wadah tertutup rapat.▪

***Perubahan:***
**Identifikasi**

A. Spektrum serapan infamerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Alprazolam BPFI*.

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

***Perubahan:***

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

*Fase gerak* Buat campuran pelarut *asetonitril P-kloroform P-n-butanol P-air-asam asetat glasial P* (850:80:50:20:0,5), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku internal* Buat larutan triazolam dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per ml.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Alprazolam BPFI*, larutkan dan encerkan dalam *Larutan baku internal* hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 0,25 mg per ml. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 2,5 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *Larutan baku internal* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan, ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L3*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*; resolusi, *R*, antara puncak baku internal dan alprazolam tidak kurang dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* [*Catatan: Gunakan luas puncak jika dinyatakan respons puncak*]. Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl). *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg alprazolam, $C_{17}H_{13}ClN_4$, dengan rumus:

$$100C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Alprazolam BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku; $R_U$* dan $R_S$ berturut-turut adalah perbandingan respons puncak antara alprazolam dan baku internal *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

***Perubahan:***

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

## ALPRAZOLAMI COMPRESSI
### Tablet Alprazolam

***Perubahan:***

**Baku pembanding** *Alprazolam BPFI* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan; simpan dalam wadah tertutup rapat.

***Perubahan:***

**Identifikasi** Larutkan sejumlah serbuk tablet, setara dengan lebih kurang 15 mg alprazolam dalam 10 ml larutan *natrium karbonat P* (1 dalam 100). Tambahkan 15 ml *kloroform P* kocok kuat-kuat selama 30 menit. Sentrifus, buang lapisan air, pindahkan lapisan kloroform dalam wadah yang bersih. Tambahkan lebih kurang 200 mg *kalium bromida P*. Uapkan kloroform dari campuran ini hingga kering, keringkan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 24 jam. Gerus hingga menjadi serbuk halus. Buat cakram dengan memasukkan lebih kurang 100 mg kalium bromida kering ke dalam cetakan, taburkan 20 mg serbuk alprazolam-kalium bromida, tutup dengan 100 mg kalium bromida kering dan cetak. Spektrum serapan inframerah yang diperoleh dengan cara tersebut menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Alprazolam BPFI* yang diperlakukan sama dengan bilangan gelombang pada 1609, 1578, 1566, 1539, 1487, dan 1379, pada daerah 1650 sampai 1300 $cm^{-1}$; pada 932, 891, 826, 779, 746, 696, dan 658 pada daerah 975 sampai 600 $cm^{-1}$.

***Perubahan:***

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

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

*Fase gerak* Buat larutan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Alprazolam.*

*Larutan baku internal* Buat larutan triazolam dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,032 mg per ml.

*Larutan uji* Masukkan 1 tablet ke dalam labu, tambahkan lebih kurang 0,4 ml air langsung pada tablet, biarkan selama 2 menit goyangkan labu hingga tablet terdispersi. Untuk setiap kandungan 0,25 mg alprazolam dalam tablet, tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal*. Kocok dan sentrifus bila perlu.

*Larutan baku* Buat larutan *Alprazolam BPFI* dalam *Larutan baku internal* hingga kadar lebih kurang 0,025 mg per ml.

*Sistem kromatografi* dan *Prosedur* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Alprazolam*. Hitung jumlah dalam mg, alprazolam, $C_{17}H_{13}ClN_4$, dalam tiap tablet, dengan rumus:

$$CV\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Alprazolam BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku; V* adalah volume *Larutan baku internal* dalam ml; $R_U$ dan $R_S$ berturut-turut adalah perbandingan respons puncak antara alprazolam dan baku internal *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

***Perubahan:***

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

*Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku dan Sistem kromatografi* Buat seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Alprazolam.*

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg alprazolam, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Tambahkan 2 ml air dan 20 ml *Larutan baku internal,* kocok kuat-kuat selama 10 menit, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, alprazolam, $C_{17}H_{13}ClN_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$200C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Alprazolam BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku;* $R_U$ dan $R_S$ berturut-turut adalah perbandingan respons puncak antara alprazolam dan baku internal *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

***Perubahan:***

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

***Tambahan monografi :***

## ALUMINII ET MAGNESII CARBONAS COMPRESSI

**Tablet Alumina dan Magnesium Karbonat**

Tablet Alumina dan Magnesium Karbonat mengandung aluminium hidroksida $Al(OH)_3$ dan magnesium karbonat $MgCO_3$ masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Identifikasi**

A. Masukkan lebih kurang 1 g serbuk tablet ke dalam labu yang dilengkapi dengan sumbat dan pipa kaca, ujungnya dicelupkan ke dalam tabung reaksi yang berisi *kalsium hidroksida LP.* Tambahkan 3 ml *asam klorida 3 N* ke dalam labu, dan tutup segera: akan terbentuk gas dalam labu dan akan terbentuk endapan dalam tabung reaksi.

B. Pada 7 g serbuk tablet, tambahkan 10 ml *asam klorida 3 N,* 25 ml air dan 5 tetes *merah metil LP,* panaskan hingga mendidih dan tambahkan *amonium hidroksida 6 N* hingga warna larutan berubah menjadi kuning tua, lanjutkan pemanasan selama 2 menit, saring; filtrat menunjukkan reaksi *Magnesium* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

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

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

**Keseragaman sediaan** <911> Memenuhi persyaratan *Keragaman bobot* untuk aluminium hidroksida dan magnesium karbonat.

**Kapasitas penetralan asam** <451> Asam yang digunakan pada dosis tunggal minimum tidak kurang dari 5 mEq.

**Penetapan kadar aluminium hidroksida**

*Larutan kalium klorida* Buat larutan yang mengandung 38,1 g kalium klorida per 1000 ml.

*Larutan digesti* Campur 5 ml *asam klorida P,* 10 ml *asam nitrat P* dan 10 ml air, dan gunakan segera.

*Larutan sediaan aluminium* Timbang saksama lebih kurang 1000 mg logam aluminium ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 50 ml *asam klorida 6 N,* kocok hingga aluminium dan asam bereaksi, biarkan reaksi hingga aluminium larut sempurna, encerkan dengan air sampai tanda.

*Larutan baku* Pada labu tentukur 100-ml yang terpisah, tambahkan berturut-turut 3,0 ml; 4,0 ml; dan 5,0 ml *Larutan sediaan aluminium.* Pada masing-masing labu tambahkan 10 ml *Larutan kalium klorida* dan 7,5 ml *Larutan digesti,* encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini berturut-turut mengandung aluminium lebih kurang 30, 40 dan 50 µg per ml.

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 30 mg aluminium hidroksida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 25 ml *Larutan digesti.* Panaskan selama 30 menit hingga volume larutan berkurang setengahnya. Dinginkan, encerkan dengan air sampai tanda. Saring, buang 20 ml filtrat pertama. Masukkan 15,0 ml filtrat ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 5,0 ml *Larutan kalium klorida,* encerkan dengan air sampai tanda [*Catatan: Simpan sejumlah filtrat untuk Penetapan kadar magnesium karbonat*].

*Prosedur* Lakukan penetapan dengan cara *Spektrofotometer serapan atom* seperti yang tertera pada *Spektrofotometer dan Hamburan Cahaya* <1191>. Ukur secara berurutan serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada garis emisi aluminium 309,3 nm menggunakan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu *"hollow cathode"* aluminium dan nyala asetilena-nitrogen oksida, gunakan air sebagai blangko. Buat kurva serapan *Larutan baku* terhadap kadar aluminium dalam µg per ml, buat garis lurus dari 3 titik. Dari grafik yang diperoleh, tetapkan kadar aluminium dalam µg per ml *Larutan uji*. Hitung jumlah dalam mg, aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$, yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{78,00}{26,98}\right)\left(\frac{C}{3}\right)$$

*78,00* adalah bobot molekul aluminium hidroksida dan *26,98* adalah bobot atom aluminium.

**Penetapan kadar magnesium karbonat**

*Larutan lantanum klorida* Masukkan 17,6 g *lantanum klorida P* ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 500 ml air, tambahkan dengan hati-hati 50 ml *asam klorida P,* biarkan hingga dingin, encerkan dengan air sampai tanda.

*Larutan digesti* Campur 5 ml *asam klorida P,* 10 ml *asam nitrat P* dan 10 ml air, dan gunakan segera.

*Larutan sediaan magnesium* Timbang saksama lebih kurang 1000 mg logam magnesium ke dalam labu tentukur 1000-ml yang berisi 50 ml air, tambahkan secara perlahan 10 ml *asam klorida P,* encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan 5,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 500-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

*Larutan baku* Pada labu tentukur 100-ml yang terpisah, tambahkan berturut-turut 4,0 ml, 6,0 ml dan 8,0 ml *Larutan sediaan magnesium.* Pada masing-masing labu tambahkan 0,5 ml *Larutan digesti* dan10 ml *Larutan lantanum klorida,* encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini berturut-turut mengandung magnesium 0,40; 0,60; dan 0,80 µg per ml.

*Larutan uji* Ukur saksama sejumlah volume filtrat yang digunakan untuk membuat *Larutan uji* dalam *Penetapan kadar aluminium hidroksida*, setara dengan lebih kurang 0,4 mg magnesium karbonat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan 20 ml *Larutan lantanum klorida*, encerkan dengan air sampai tanda.

*Prosedur* Lakukan penetapan dengan cara *Spektrofotometer serapan atom* seperti yang tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Ukur secara bersamaan serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada garis emisi magnesium 285,2 nm, menggunakan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu *"hollow cathode"* magnesium dan nyala asetilena-udara, gunakan air sebagai blangko. Buat kurva serapan *Larutan baku* terhadap kadar magnesium dalam µg per ml, buat garis lurus dari 3 titik. Dari grafik yang diperoleh, tetapkan kadar magnesium dalam µg per ml *Larutan uji*. Hitung jumlah dalam mg, magnesium karbonat, $MgCO_3$, yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{84,31}{24,31}\right)\left(20\frac{C}{V}\right)$$

*84,31* adalah bobot molekul magnesium karbobat; *24,31* adalah bobot atom magnesium dan *V* adalah volume *Larutan uji* yang digunakan dalam ml.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat.▪

***Tambahan monografi:***

## ALUMINII ET MAGNESII CARBONAS SUSPENSIO ORALIS

**Suspensi Oral Alumina dan Magnesium Karbonat**

Suspensi Oral Alumina dan Magnesium Karbonat mengandung aluminium hidroksida $Al(OH)_3$ dan magnesium karbonat $MgCO_3$ masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Identifikasi**

A. Masukkan lebih kurang 1 g suspensi ke dalam labu yang dilengkapi dengan sumbat dan pipa kaca, ujungnya dicelupkan ke dalam tabung reaksi yang berisi *kalsium hidroksida LP*. Tambahkan 5 ml *asam klorida 3 N* ke dalam labu, dan tutup segera; akan terbentuk gas dalam labu dan akan terbentuk endapan dalam tabung reaksi.

B. Pada larutan 5 g suspensi dalam 10 ml *asam klorida 3 N,* tambahkan 5 tetes *merah metil LP*, panaskan hingga mendidih dan tambahkan *amonium hidroksida 6 N* hingga warna larutan berubah menjadi kuning tua, lanjutkan pemanasan selama 2 menit, saring; filtrat menunjukkan reaksi *Magnesium* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

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

**Batas mikroba** <51> Total mikroba aerobik tidak lebih dari 100 unit koloni per ml. Memenuhi syarat uji bebas *Escherichia coli, Salmonella species, Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa.*

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

$$0{,}55(0{,}0385A) + 0{,}8(0{,}024M)$$

*0,0385* dan *0,024* berturut-turut adalah kapasitas penetralan asam teoritis aluminium hidoksida, Al $(OH)_3$, dan magnesium karbonat, $MgCO_3$, dalam mEq; *A* dan *M* berturut-turut adalah jumlah aluminium hidoksida, Al $(OH)_3$, dan magnesium karbonat, $MgCO_3$dalam mg, yang dihitung berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

**pH** <1071> Antara 7,5 dan 9,5.

**Penetapan kadar aluminium hidroksida**

*Larutan kalium klorida* Buat larutan yang mengandung 4,5 g kalium klorida per 100 ml.

*Larutan persediaan aluminium* Timbang saksama lebih kurang 1000 mg logam aluminium, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 50 ml *asam klorida 6 N,* kocok hingga aluminium dan asam bereaksi, biarkan reaksi hingga aluminium larut sempurna, encerkan dengan air sampai tanda.

*Larutan baku* Pada labu tentukur 100-ml yang terpisah dan masing-masing berisi 10 ml *Larutan kalium klorida,* tambahkan berturut-turut 9,0 ml, 10,0 ml dan 11,0 ml *Larutan persediaan aluminium,* encerkan dengan air sampai tanda. *Larutan baku* ini berturut-turut mengandung aluminium lebih kurang 90, 100, dan 110 µg per ml.

*Larutan uji* Kocok baik-baik suspensi oral dalam kemasan aslinya, ukur saksama sejumlah suspensi oral setara dengan lebih kurang 75 mg aluminium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala yang sesuai. Tambahkan 25 ml *asam klorida 6 N,* panaskan di atas tangas uap selama 30 menit dengan sesekali diaduk. Biarkan dingin, masukkan dengan bantuan air ke dalam labu tentukur 250-ml yang berisi 25 ml *Larutan kalium klorida*, encerkan dengan air sampai tanda, saring.

*Prosedur* Lakukan penetapan menggunakan *Spektrofotometer serapan atom* seperti yang tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Ukur secara berurutan serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada garis emisi aluminium 309,3 nm menggunakan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu *"hollow cathode"* aluminium dan nyala asetilena- nitrogen oksida, gunakan air sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$, dalam suspensi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{78{,}00}{26{,}98}\right)(0{,}25)\left(\frac{A_U}{R_S}\right)$$

*78,00* adalah bobot molekul aluminium hidroksida dan *26,98* adalah bobot atom aluminium; $A_U$ adalah serapan *Larutan uji;* $R_S$ adalah rata-rata tiga perbandingan serapan *Larutan baku* terhadap masing-masing kadarnya, dalam µg aluminium per ml.

**Penetapan kadar magnesium karbonat**

*Larutan lantanum klorida* Buat larutan lantanum klorida dalam air yang mengandung 5 mg per ml.

*Larutan persediaan magnesium* Timbang saksama lebih kurang 1000 mg logam magnesium, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml yang berisi 50 ml air, tambahkan secara perlahan 10 ml *asam klorida P,* encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan 10,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

*Larutan baku* Pada labu tentukur 100-ml terpisah yang masing-masing berisi 10 ml *Larutan lantanum klorida,* tambahkan berturut-turut 1,70 ml dan 1,80 ml *Larutan persediaan magnesium,* encerkan dengan air sampai tanda. *Larutan baku* ini berturut-turut mengandung magnesium lebih kurang 1,7 dan 1,8 µg per ml.

*Larutan uji* Ukur saksama sejumlah volume *Larutan uji* dalam *Penetapan kadar aluminium hidroksida*, encerkan secara bertahap dan kuantitatif dengan air hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 6 µg magnesium karbonat per ml.

*Prosedur* Lakukan penetapan menggunakan *Spektrofotometer serapan atom* seperti yang tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Ukur secara bersamaan serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada garis emisi magnesium 285,2 nm, menggunakan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu *"hollow cathode"* aluminium dan nyala asetilena-udara, gunakan air sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, magnesium karbonat, $MgCO_3$, dalam suspensi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{84{,}31}{24{,}31}\right)\left(\frac{V}{1000}\right)\left(\frac{A_U}{R_S}\right)$$

*84,31* adalah bobot molekul magnesium karbonat; *24,31* adalah bobot atom magnesium dan *V* adalah volume pengenceran *Larutan uji;* $A_U$ adalah serapan *Larutan uji;* $R_S$ adalah rata-rata perbandingan serapan *Larutan baku* terhadap masing-masing kadarnya, dalam µg magnesium per ml.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat, hindari dari pembekuan. ■

***Tambahan monografi*:**

**▪ALUMINII ET MAGNESII COMPRESSI**

**Tablet Alumina dan Magnesia**

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 serbuk tablet tambahkan 10 ml *asam klorida 3 N* dan 5 tetes *merah metil LP*, panaskan hingga mendidih dan tambahkan *amonium hidroksida 6 N* hingga warna larutan berubah menjadi kuning tua, lanjutkan pemanasan selama 2 menit, saring; filtrat menunjukkan reaksi *Magnesium* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

B. Cuci endapan yang diperoleh dari uji *Identifikasi A* dengan larutan panas *amonium klorida P* (1 dalam 50), larutkan endapan dalam *asam klorida P*; larutan menunjukkan reaksi *Aluminium* seperti yang 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:

$$0{,}55\ (0{,}0835\ A) + 0{,}8\ (0{,}0343\ M)$$

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

**Penetapan kadar aluminium hidroksida**

*Titran dinatrium edetat* Buat dan bakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Amonium Kalium Sulfat.*

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet 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 klorida 3 N.* Lakukan seperti yang tertera pada *Larutan uji* pada *Penetapan kadar aluminium hidroksida* dalam *Suspensi Oral Alumina dan Magnesia.* Dimulai dari "Jika perlu panaskan secara perlahan".

*Prosedur* Lakukan *Prosedur* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar aluminium hidroksida* dalam *Suspensi Oral Alumina dan Magnesia.*

*1 ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 3,900 mg $Al(OH)_3$.*

**Penetapan kadar magnesium hidroksida**

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

*Prosedur* Lakukan *Prosedur* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar magnesium hidroksida* dalam *Suspensi Oral Alumina dan Magnesia.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup baik.

**Penandaan** Jika tablet dibuat dengan menggunakan Aluminium Hidroksida Gel Kering, harus dicantumkan, untuk menyatakan kandungan aluminium hidroksida setara dengan jumlah aluminium hidroksida gel kering, tiap mg gel kering setara dengan 0,765 mg aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$. ▪

***Tambahan monografi :***

**▪ALUMINII ET MAGNESII SUSPENSIO ORALIS**

**Suspensi Oral Alumina dan Magnesia**

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

**Identifikasi**

A. Pada larutan yang mengandung 5 g suspensi dalam 10 ml *asam klorida 3 N*, tambahkan 5 tetes *merah metil LP.* Panaskan hingga mendidih dan tambahkan *amonium hidroksida 6 N* hingga warna larutan berubah menjadi kuning tua. Lanjutkan pemanasan selama 2 menit, saring; filtrat menunjukkan reaksi *Magnesium* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

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

**Batas mikroba** <51> Total mikroba aerobik tidak lebih dari 100 unit koloni per ml. Memenuhi syarat uji bebas *Escherichia coli.*

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

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

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

**pH** <1071> Antara 7,3 dan 8,5.

**Klorida** <361> Tidak lebih dari 0,14%; lakukan penetapan dengan melarutkan 5,0 g suspensi dalam sedikit mungkin volume *asam nitrat P* yang dibutuhkan, tambahkan 1 ml asam berlebih, kemudian tambahkan air hingga 100 ml dan saring; 10 ml filtrat menunjukkan klorida tidak lebih dari 1,0 ml *asam klorida 0,02 N*.

**Sulfat** <361> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan dengan melarutkan 5,0 g suspensi dalam 5 ml *asam klorida 3 N* dengan pemanasan perlahan. Dinginkan, tambahkan air hingga 250 ml, saring; 20 ml filtrat menunjukkan sulfat tidak lebih dari 0,4 ml *asam sulfat 0,02 N*.

**Syarat lain** Memenuhi syarat uji *Arsen* dan *Logam berat* seperti yang tertera pada *Gel Aluminium Hidroksida*.

**Penetapan kadar aluminium hidroksida**

*Titran dinatrium edetat* Buat dan bakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Amonium Kalium Sulfat*.

*Larutan uji* Kocok baik-baik suspensi dalam kemasan aslinya, ukur saksama sejumlah volume suspensi setara dengan lebih kurang 1200 mg aluminium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala yang sesuai. Tambahkan 20 ml air, aduk dan tambahkan secara perlahan 10 ml *asam klorida P*. Jika perlu panaskan secara perlahan hingga larut, dinginkan dan saring, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Cuci penyaring dengan air, masukkan ke dalam labu tentukur, encerkan dengan air sampai tanda.

*Prosedur* Pipet 10 ml *Larutan uji*, masukkan ke dalam gelas piala 250 ml, tambahkan 20,0 ml air, sambil terus diaduk, tambahkan 25,0 ml *Titran dinatrium edetat* dan 20 ml *dapar asam asetat-amonium asetat LP*. Panaskan hingga mendekati titik didih selama 5 menit. Dinginkan, tambahkan 50 ml *etanol P* dan 2 ml *ditizon LP*, campur. Titrasi dengan *zink sulfat 0,05 M LV* hingga warna berubah dari hijau violet menjadi merah muda. Lakukan penetapan blangko.

*1 ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 3,900 mg $Al(OH)_3$.*

**Penetapan kadar magnesium hidroksida**

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

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

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

*1 ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 2,916 mg $Mg(OH)_2$.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat, hindari dari pembekuan.

**Penandaan** Jika suspensi dibuat dengan menggunakan Aluminium Hidroksida Gel Kering, harus dicantumkan, untuk menyatakan kandungan aluminium hidroksida setara dengan jumlah aluminium hidroksida gel kering, tiap mg gel kering setara dengan 0,765 mg aluminium hidroksida, Al $(OH)_3$.■

***Tambahan monografi:***

**▪ALUMINII ET MAGNESII TRISILICAS COMPRESSI**

**Tablet Alumina dan Magnesium Trisilikat**

Tablet Alumina dan Magnesium Trisilikat mengandung aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$, dan magnesium trisilikat, $Mg_2Si_3O_8$, masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Identifikasi** Lakukan uji *Identifikasi* seperti yang tertera pada *Suspensi Oral Alumina dan Magnesium Trisilikat*.

**Waktu hancur** <1251> Tidak lebih dari 10 menit. Gunakan *Cairan lambung buatan LP*. [*Catatan Tablet yang harus dikunyah terlebih dahulu sebelum ditelan, dibebaskan dari persyaratan ini*].

**Keseragaman sediaan** <911> Memenuhi persyaratan *Keragaman bobot* untuk Aluminium Hidroksida dan Magnesium Trisilikat.

**Kapasitas penetralan asam** <451> Asam yang digunakan pada dosis tunggal minimum tidak kurang dari 5 mEq.

**Penetapan kadar aluminium hidroksida**

*Titran dinatrium edetat* Buat dan bakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Amonium Kalium Sulfat.*

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 600 mg aluminium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala, tambahkan 20 ml air, aduk dan tambahkan secara perlahan 40 ml *asam klorida 3 N.* Jika perlu panaskan perlahan hingga larut, dinginkan dan masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Cuci gelas piala dengan air, masukkan air cucian ke dalam labu tentukur, encerkan dengan air sampai tanda.

*Prosedur* Pipet 10 ml *Larutan uji*, masukkan ke dalam gelas piala 250 ml, tambahkan 20 ml air, sambil terus diaduk, tambahkan 25,0 ml *Titran dinatrium edetat 0,05 M* dan 20 ml *dapar asam asetat-amonium asetat LP,* panaskan larutan hingga mendekati titik didih selama 5 menit. Dinginkan, tambahkan 50 ml *etanol P* dan 2 ml *ditizon LP*, campur. Titrasi dengan *zink sulfat 0,05 M LV* hingga warna larutan berubah dari hijau violet menjadi merah muda. Lakukan penetapan blangko.

*1 ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 3,900 mg $Al(OH)_3$.*

**Penetapan kadar magnesium trisilikat**

*Larutan kalium klorida* Buat larutan dalam air yang mengandung 5 g kalium klorida per 100 ml.

*Larutan persediaan magnesium* Masukkan lebih kurang 1000 mg logam magnesium ke dalam labu tentukur 1000-ml yang berisi 50 ml air, tambahkan secara perlahan 10 ml *asam klorida P,* encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan 5,0 ml larutan ke dalam labu tentukur 500-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

*Larutan baku* Pada labu tentukur 100-ml yang terpisah, tambahkan berturut-turut 16,0 ml; 18,0 ml dan 20,0 ml *Larutan persediaan magnesium.* Pada masing-masing labu tambahkan 2,0 ml *Larutan kalium klorida,* encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini berturut-turut mengandung magnesium lebih kurang 1,6; 1,8 dan 2,0 µg per ml. [*Catatan Larutan dibuat pada saat akan digunakan*].

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg magnesium trisilikat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10 ml *asam sulfat 18 N.* Panaskan di atas tangas uap selama 30 menit dengan sesekali diaduk. Biarkan dingin, encerkan dengan air sampai tanda. Saring, buang 20 ml filtrat pertama. Masukkan 20,0 ml filtrat ke dalam labu tentukur 100-ml kedua, tambahkan 2,0 ml *Larutan kalium klorida,* encerkan dengan air sampai tanda.

*Prosedur* Lakukan penetapan dengan cara *Spektrofotometer serapan atom* seperti yang tertera pada *Spektrofotometer dan Hamburan Cahaya* <1191>. Ukur secara berurutan serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada garis emisi magnesium 285,2 nm, menggunakan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu *"hollow cathode"* magnesium dan nyala asetilena-nitrogen oksida, gunakan air sebagai blangko. Buat kurva serapan *Larutan baku* terhadap kadar magnesium dalam µg per ml, buat garis lurus dari 3 titik. Dari grafik yang diperoleh, tetapkan kadar magnesium, C, dalam µg per ml *Larutan uji.* Hitung jumlah dalam mg, magnesium trisilikat, $Mg_2Si_3O_8$, dalam serbuk tablet yang digunakan, dengan rumus:

$$0{,}5C\left(\frac{260{,}86}{48{,}62}\right)$$

*260,86* adalah bobot molekul magnesium trisilikat anhidrat; *48,62* adalah dua kalinya bobot atom magnesium.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup baik.

**Penandaan** Jika tablet dibuat dengan menggunakan Aluminium Hidroksida Gel Kering, harus dicantumkan, untuk menyatakan kandungan aluminium hidroksida setara dengan jumlah aluminium hidroksida gel kering, tiap mg gel kering setara dengan 0,765 mg aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$.

***Tambahan monografi:***

## ▪ ALUMINII ET MAGNESII TRISILICAS SUSPENSIO ORALIS

**Suspensi Oral Alumina dan Magnesium Trisilikat**

Suspensi Oral Alumina dan Magnesium Trisilikat mengandung aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$, dan magnesium trisilikat, $Mg_2Si_3O_8$, masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Identifikasi**

A. Pada campuran 5 ml suspensi dalam 10 ml *asam klorida 3 N,* tambahkan 5 tetes *merah metil LP*, panaskan hingga mendidih dan tambahkan *amonium hidroksida 6 N* hingga warna larutan berubah menjadi kuning tua, lanjutkan pemanasan selama 2 menit, saring; filtrat menunjukkan reaksi *Magnesium* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

B. Cuci padatan pada kertas saring yang diperoleh dari uji *Identifikasi A* dengan larutan panas *amonium klorida P* (1 dalam 50), tambahkan 10 ml *asam klorida 3 N,* saring; filtrat menunjukkan reaksi *Aluminium* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Masukkan kertas saring dan isinya yang diperoleh dari uji *Identifikasi B* ke cawan platina kecil, pijarkan, dinginkan dalam desikator dan timbang. Basahkan residu dengan air, tambahkan 6 ml *asam fluorida P*. Uapkan hingga kering, pijarkan selama 5 menit, dinginkan dalam desikator, timbang; berkurangnya bobot tidak lebih dari 10% bobot residu pada pemijaran awal menunjukkan adanya $SiO_2$.

**Kapasitas penetralan asam** <451> Asam yang digunakan pada dosis tunggal minimum tidak kurang dari 5 mEq.

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

**Penetapan kadar aluminium hidroksida**

*Titran dinatrium edetat* Buat dan bakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Amonium Kalium Sulfat*.

*Larutan uji* Kocok baik-baik suspensi, timbang saksama lebih kurang 10 g suspensi, masukkan ke dalam gelas piala yang telah ditara. Tambahkan 50 ml air dan 10 ml *asam klorida P*, digesti pada tangas uap selama 1 jam. Dinginkan dan saring ke dalam labu tentukur 200-ml. Cuci kertas saring dengan air, masukkan air cucian ke dalam labu, encerkan dengan air sampai tanda.

*Prosedur* Pipet 20 ml *Larutan uji*, masukkan ke dalam gelas piala 250 ml, tambahkan 20 ml air, sambil terus diaduk tambahkan 25,0 ml *Titran dinatrium edetat* dan 20 ml *dapar asam asetat-amonium asetat LP*, panaskan larutan hingga mendekati titik didih selama 5 menit. Dinginkan, tambahkan 50 ml *etanol P* dan 2 ml *ditizon LP*, campur. Titrasi dengan *zink sulfat 0,05 M LV* hingga warna larutan berubah dari hijau violet menjadi merah muda. Lakukan penetapan blangko.

*1 ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 3,900 mg* $Al(OH)_3$.

**Penetapan kadar magnesium trisilikat**

*Larutan kalium klorida* Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar aluminium hidroksida*.

*Larutan hitam eriokrom* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar magnesium hidroksida* dalam *Suspensi Oral Alumina dan Magnesia*.

*Prosedur* Pipet 20 ml *Larutan uji*, masukkan ke dalam gelas piala 400 ml, tambahkan 180 ml air dan 20 ml *trietanolamina P*, aduk. Tambahkan 10 ml *dapar amonia-amonium klorida LP* dan 3 tetes *Larutan hitam eriokrom*, dinginkan larutan dalam tangas es hingga suhu antara 3° dan 4°, angkat. Titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* hingga warna biru. Lakukan penetapan blangko.

*1 ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 6,521 mg* $Mg_2Si_3O_8$.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat. ■

***Tambahan monografi:***

## ■ALUMINII ET MAGNESII ET CALCII CARBONAS COMPRESSI

**Tablet Alumina, Magnesia dan Kalsium Karbonat**

Tablet Alumina, Magnesia dan Kalsium Karbonat mengandung aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$, magnesium hidroksida, $Mg(OH)_2$, dan kalsium karbonat, $CaCO_3$, masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Identifikasi** Pada 3 g serbuk tablet tambahkan 25 ml air dan 25 ml *asam sufat 2 N*, aduk dan panaskan di atas tangas uap selama 10 menit. Dinginkan dan tambahkan 50 ml *etanol P*, aduk; campuran yang diperoleh menunjukkan reaksi seperti yang tertera pada uji *Identifikasi A, B dan C* dalam *Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Kalsium Karbonat* dimulai dari uji *Identifikasi A* "...masukkan dalam tangas es selama 30 menit".

**Waktu hancur** <1251> Tidak lebih dari 45 menit.

**Keseragaman sediaan** <911> Memenuhi persyaratan *Keragaman bobot* untuk alumina, magnesia dan kalsium karbonat.

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

$$0{,}55(0{,}0385A) + 0{,}8(0{,}0343M) + 0{,}9(0{,}02C)$$

*0,0385; 0,0343* dan *0,02* berturut-turut adalah kapasitas penetralan asam teoritis aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$, magnesium hidroksida, $Mg(OH)_2$, dan kalsium karbonat, $CaCO_3$, dalam mEq; *A, M* dan *C* berturut-turut adalah jumlah mg aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$, magnesium hidroksida, $Mg(OH)_2$, dan kalsium karbonat, $CaCO_3$, dalam serbuk tablet yang digunakan, dihitung berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

**Penetapan kadar aluminium hidroksida**

*Titran dinatrium edetat* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Kalsium Karbonat*.

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 600 mg aluminium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala, tambahkan 20 ml air, tambahkan secara perlahan 40 ml *asam klorida 3 N* sambil diaduk. Panaskan hingga mendidih, dinginkan dan saring, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Cuci gelas piala dengan air, masukkan air cucian ke dalam labu tentukur, encerkan dengan air sampai tanda.

*Prosedur* Lakukan seperti yang tertera pada *Prosedur Penetapan kadar aluminium hidroksida* dalam *Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Kalsium Karbonat.*

*1 ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 3,900 mg $Al(OH)_3$.*

**Penetapan kadar magnesium hidroksida**

*Titran dinatrium edetat* dan *Larutan uji* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar aluminium hidroksida.*

*Prosedur* Lakukan seperti yang tertera pada *Prosedur Penetapan kadar magnesium hidroksida* dalam *Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Kalsium Karbonat.*

*1 ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 2,916 mg $Mg(OH)_2$.*

**Penetapan kadar kalsium karbonat**

*Titran dinatrium edetat* dan *Larutan uji* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar aluminium hidroksida.*

*Prosedur* Lakukan seperti yang tertera pada *Prosedur Penetapan kadar kalsium karbonat* dalam *Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Kalsium Karbonat.*

*1 ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 5,004 mg $CaCO_3$.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup baik.

**Penandaan** Pada etiket harus tertera "Tablet dikunyah terlebih dahulu sebelum ditelan". Jika tablet dibuat dengan menggunakan Aluminium Hidroksida Gel Kering, harus dicantumkan, untuk menyatakan kandungan aluminium hidroksida setara dengan jumlah aluminium hidroksida gel kering, tiap mg gel kering setara dengan 0,765 mg aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$. ■

***Tambahan monografi:***

## ▪ALUMINII ET MAGNESII ET CALCII CARBONAS SUSPENSIO ORALIS

**Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Kalsium Karbonat**

Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Kalsium Karbonat mengandung aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$, magnesium hidroksida, $Mg(OH)_2$, dan kalsium karbonat, $CaCO_3$, masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Identifikasi**

A. Pada 5 g suspensi, tambahkan 25 ml *asam sulfat 2 N*, aduk dan biarkan selama 5 menit. Tambahkan 25 ml *etanol P*, aduk, masukkan dalam tangas es selama 30 menit. Saring dalam keadaan dingin, simpan filtrat untuk uji *Identifikasi B.* Cuci endapan dengan 50 ml *asam sulfat 0,75 N*, buang cucian; larutkan endapan yang diperoleh dalam *asam klorida 3 N*, saring, filtrat menunjukkan reaksi *Kalsium* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

B. Pada filtrat yang diperoleh dari uji *Identifikasi A* tambahkan 5 tetes *merah metil LP*, panaskan hingga mendidih. Tambahkan *amonium hidroksida 6 N* hingga warna larutan berubah menjadi kuning tua, lanjutkan pendidihan selama 2 menit, saring melalui kertas saring yang diperkeras (simpan filtrat untuk uji *Identifikasi C*). Cuci endapan dengan 350 ml larutan panas *amonium klorida P* (1 dalam 50), buang cucian; larutkan endapan yang diperoleh dalam *asam klorida 3 N*, menunjukkan reaksi *Aluminium* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Filtrat yang diperoleh dari uji *Identifikasi B* menunjukkan reaksi *Magnesium* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

**Batas mikroba** <51> Total mikroba aerobik tidak lebih dari 100 unit koloni per ml. Memenuhi syarat uji bebas *Escherichia coli.*

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

$$0{,}55(0{,}0385A) + 0{,}8(0{,}0343M) + 0{,}9(0{,}02C)$$

*0,0385; 0,0343;* dan *0,02* berturut-turut adalah kapasitas penetralan asam teoritis aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$, magnesium hidroksida, $Mg(OH)_2$ dan kalsium karbonat, $CaCO_3$ dalam mEq; *A, M* dan *C* berturut-turut adalah jumlah mg aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$, magnesium hidroksida, $Mg(OH)_2$ dan kalsium karbonat, $CaCO_3$ dalam suspensi, dihitung berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

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

**Klorida** <361> Tidak lebih dari 0,14%; Lakukan penetapan dengan melarutkan 5,0 g suspensi dalam 3 ml *asam nitrat P*, tambahkan air hingga 100 ml dan saring; 10 ml filtrat menunjukkan klorida tidak lebih dari 1,0 ml *asam klorida 0,02 N.*

**Sulfat** <361> Tidak lebih dari 0,1%; Lakukan penetapan dengan melarutkan 5,0 g suspensi dalam 7 ml *asam klorida 3 N* dengan pemanasan perlahan. Dinginkan, tambahkan air hingga 250 ml, saring; 20 ml filtrat menunjukkan sulfat tidak lebih dari 0,4 ml *asam sulfat 0,02 N.*

**Syarat lain** Memenuhi syarat uji *Arsen* dan *Logam berat* seperti yang tertera pada *Gel Aluminium Hidroksida.*

**Penetapan kadar aluminium hidroksida**

*Titran dinatrium edetat* Buat dan bakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Amonium Kalium Sulfat*

*Larutan uji* Kocok baik-baik suspensi dalam kemasan aslinya, timbang saksama sejumlah suspensi setara dengan lebih kurang 600 mg aluminium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala yang telah ditara. Tambahkan 20 ml air, aduk dan tambahkan secara perlahan 40 ml *asam klorida 3 N*. Jika perlu panaskan perlahan hingga larut, dinginkan dan masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Cuci gelas piala dengan air, tambahkan air cucian ke dalam labu tentukur, encerkan dengan air sampai tanda.

*Prosedur* Pipet 10 ml *Larutan uji*, masukkan ke dalam gelas piala 250 ml, tambahkan 20 ml air, sambil terus diaduk, tambahkan 25,0 ml *titran dinatrium edetat 0,05 M* dan 20 ml *dapar asam asetat-amonium asetat LP*, panaskan hingga mendekati titik didih selama 5 menit. Dinginkan, tambahkan 50 ml *etanol P* dan 2 ml *ditizon LP*, campur. Titrasi dengan *zink sulfat 0,05 M LV* hingga warna berubah dari hijau violet menjadi merah muda. Lakukan penetapan blangko.

*1 ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 3,900 mg Al $(OH)_3$.*

**Penetapan kadar magnesium hidroksida**

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

*Larutan hitam eriokrom* Lakukan pembuatan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar magnesium hidroksida* dalam *Suspensi Oral Alumina dan Magnesia*.

*Prosedur* Pipet sejumlah volume *Larutan uji* setara dengan lebih kurang 40 mg magnesium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala 400 ml, tambahkan 200 ml air dan 20,0 ml *trietanolamina P*, aduk. Tambahkan 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 *titran dinatrium edetat 0,05 M* hingga warna biru. Lakukan penetapan blangko.

*1 ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 2,916 mg $Mg(OH)_2$.*

**Penetapan kadar kalsium karbonat**

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

*Prosedur* Pipet sejumlah volume *Larutan uji* setara dengan lebih kurang 50 mg kalsium karbonat, masukkan ke dalam gelas piala 400 ml, tambahkan 200 ml air dan 5 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 2), dan 250 mg *biru hidroksi naftol P*. Aduk dengan pengaduk magnetik, titrasi segera dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* hingga larutan berwarna biru. Lakukan penetapan blangko.

*1 ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 5,004 mg $CaCO_3$*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat, hindari dari pembekuan.

**Penandaan** Jika suspensi dibuat dengan menggunakan Aluminium Hidroksida Gel Kering, harus dicantumkan, untuk menyatakan kandungan aluminium hidroksida setara dengan jumlah aluminium hidroksida gel kering, tiap mg gel kering setara dengan 0,765 mg aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$.▪

***Tambahan monografi :***

## ▪ALUMINII ET MAGNESII ET SIMETHICONI COMPRESSI

**Tablet Alumina, Magnesia dan Simetikon**

Tablet Alumina, Magnesia dan Simetikon mengandung aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$ dan magnesium hidroksida, $Mg(OH)_2$ masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dan mengandung polidimetilsiloksan $[-(CH_3)_2SiO-]_n$ tidak kurang dari 85,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Identifikasi**

A. Spektrum serapan inframerah zat menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Polidimetilsiloksan*. Lakukan penetapan menggunakan sel 0,5 mm dan *Larutan* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar polidimetilsiloksan*.

B. Pada sejumlah tablet yang telah diserbukkan, setara dengan lebih kurang 600 mg magnesium hidroksida, tambahkan 25 ml *asam klorida 3 N* dan 25 ml air, campur. Didihkan secara perlahan selama 2 menit. Biarkan dingin dan saring. Tambahkan 5 tetes *merah metil LP*, panaskan hingga mendidih dan tambahkan *amonium hidroksida 6 N* hingga warna larutan berubah menjadi kuning tua, lanjutkan pendidihan selama 2 menit, saring; filtrat menunjukkan reaksi *Magnesium* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Cuci endapan yang diperoleh dari uji *Identifikasi B* dengan larutan panas *amonium klorida P* (1 dalam 50), larutkan endapan dalam *asam klorida P*; larutan menunjukkan reaksi seperti yang tertera pada uji *Identifikasi C* dalam *Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Simetikon*.

**Keseragaman sediaan** <911> Memenuhi persyaratan *Keragaman bobot* untuk aluminium hidroksida dan magnesium hidroksida.

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

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

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

**Aktivitas penghilang busa** Tidak lebih dari 45 detik.

*Larutan busa* Larutkan 500 mg FD & C biru No. 1 dan 1 g *oktosinol 9 P* dalam 100 ml *asam klorida 0,1 N.*

*Prosedur* [*Catatan: Untuk masing-masing uji gunakan wadah kaca 250 ml yang bersih*]. Timbang sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 20 mg simetikon, masukkan melalui penyaring dengan porositas 80 mesh ke dalam wadah kaca bersih (berbentuk tabung diameter 50 mm, kapasitas 250 ml, dilengkapi dengan tutup) yang berisi *Larutan busa* yang telah dihangatkan hingga 37°. Lakukan seperti yang tertera pada *Aktivitas penghilang busa* dalam *Simetikon*, dimulai dengan "...tutup wadah".

**Natrium**

*Larutan kalium klorida, Larutan baku natrium klorida* dan *Larutan baku* Lakukan seperti yang tertera pada *Natrium* dalam *Suspensi Oral Alumina, Magnesia* dan *Simetikon.*

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan bobot rata-rata 1 tablet, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 50 ml *asam klorida 1 N*, didihkan selama 15 menit, dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan air sampai tanda. Saring, buang filtrat pertama, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml yang berisi 10 ml *Larutan kalium klorida*, encerkan dengan air sampai tanda.

*Prosedur* Lakukan seperti yang tertera pada *Natrium* dalam *Suspensi Oral Alumina, Magnesia* dan *Simetikon.* Hitung jumlah mg natrium per tablet dengan rumus:

$$2C$$

**Penetapan kadar aluminium hidroksida**

*Titran dinatrium edetat* Buat dan bakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Amonium Kalium Sulfat.*

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 800 mg aluminium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala 150 ml, tambahkan 20 ml air, aduk. Tambahkan perlahan 30 ml *asam klorida 3 N*, aduk. Jika perlu panaskan perlahan hingga larut, dinginkan hingga suhu ruang, saring dan masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Cuci penyaring dengan air, masukkan air cucian ke dalam labu, encerkan dengan air sampai tanda.

*Prosedur* Lakukan *Prosedur* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar aluminium hidroksida* dalam *Suspensi Oral Alumina, Magnesia* dan *Simetikon.*

**Penetapan kadar magnesium hidroksida**

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

*Prosedur* Lakukan *Prosedur* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar magnesium hidroksida* dalam *Suspensi Oral Alumina, Magnesia* dan *Simetikon.*

**Penetapan kadar polidimetilsiloksan**

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 33 mg simetikon, masukkan ke dalam wadah bulat bermulut sempit dan bertutup ulir 120 ml, tambahkan 40 ml *natrium hidroksida 0,1 N*, aduk hingga terdispersi. Tambahkan 20 ml *toluen P*, tutup wadah dengan penutup yang dilapisi bahan iner, kocok selama 30 menit pada pengocok resiprokal (lebih kurang 200 osilasi per menit dan goyangan 38±2 mm). Masukkan campuran ke dalam corong pisah 125 ml, biarkan mengendap. Angkat lapisan organik di bagian atas, masukkan ke dalam tabung sentrifuga bertutup ulir yang berisi lebih kurang 2 g *natrium sulfat anhidrat P.* Tutup tabung, kocok kuat-kuat, sentrifus hingga diperoleh beningan jernih.

*Larutan baku* Lakukan seperti pada *Larutan uji*, menggunakan lebih kurang 33 mg *Polidimetilsiloksan BPFI* yang ditimbang saksama. Lakukan penetapan blangko menggunakan campuran 10 ml *toluen P* dan 1 g *natrium sulfat anhidrat P,* sentrifus hingga diperoleh beningan jernih.

*Prosedur* Ukur secara berurutan serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* menggunakan sel 0,5 mm pada panjang gelombang serapan maksimum 7,9 µm (1265,8 $cm^{-1}$), menggunakan spektrofotometer inframerah. Lakukan penetapan blangko. Hitung jumlah dalam mg, polidimetilsiloksan, $[-(CH_3)_2SiO-]_n$, dalam serbuk tablet yang digunakan, dengan rumus:

$$(W)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

*W* adalah bobot dalam mg, *Polidimetilsiloksan BPFI* yang digunakan untuk membuat *Larutan baku;* $A_U$ dan $A_S$ berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup baik.

**Penandaan** Pada etiket harus tertera "Tablet dikunyah terlebih dahulu sebelum ditelan". Pada etiket harus dicantumkan kadar natrium, jika kadarnya lebih besar dari 5 mg per tablet. Jika tablet dibuat dengan menggunakan Aluminium Hidroksida Gel Kering, harus dicantumkan, untuk menyatakan kandungan aluminium hidroksida setara dengan jumlah aluminium hidroksida gel kering, tiap mg gel kering setara dengan 0,765 mg aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$.

***Tambahan monografi :***

## ▪ ALUMINII ET MAGNESII ET SIMETHICONI SUSPENSIO ORALIS

**Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Simetikon**

Suspensi Oral Alumina, Magnesia dan Simetikon mengandung aluminium hidroksida $Al(OH)_3$ dan magnesium hidroksida $Mg(OH)_2$ masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dan mengandung polidimetilsiloksan $[-(CH_3)_2SiO-]_6$ tidak kurang dari 85,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Polidimetilsiloksan BPFI;* Campur sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat. Setelah dibuka, simpan dalam gas iner.

**Identifikasi**

A. Spektrum inframerah zat menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Polidimetilsiloksan.* Lakukan penetapan menggunakan sel 0,5 mm dan *Larutan* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar polidimetilsiloksan.*

B. Pada larutan yang mengandung 5 g zat uji dalam 10 ml *asam klorida 3 N*, tambahkan 5 tetes *merah metil LP*, panaskan hingga mendidih dan tambahkan *amonium hidroksida 6 N* hingga warna larutan berubah menjadi kuning tua, lanjutkan pemanasan selama 2 menit, saring: filtrat menunjukkan reaksi *Magnesium* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

C. Cuci endapan yang diperoleh dari uji *Identifikasi B* dengan larutan panas *amonium klorida P* (1 dalam 50), larutkan endapan dalam *asam klorida P,* bagi menjadi 2 bagian: pada bagian pertama, tambahkan tetes demi tetes *amonium hidroksida 6 N* hingga terbentuk endapan gelatin berwarna putih, jangan dilarutkan dengan *amonium hidroksida 6 N* berlebih. Pada bagian yang lain tambahkan tetes demi tetes *natrium hidroksida 1 N* hingga terbentuk endapan gelatin berwarna putih, larutkan dengan *natrium hidroksida 1 N* berlebih, hingga larutan keruh.

**Batas mikroba** <51> Total mikroba aerobik tidak lebih dari 100 unit koloni per ml. Memenuhi syarat uji bebas *Escherichia coli.*

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

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

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

**Aktivitas penghilang busa** Tidak lebih dari 45 detik.

*Larutan busa* Larutkan 500 µg FD & C biru No. 1 dan 1 g *oktosinol 9 P* dalam 100 ml *asam klorida 0,1 N.*

*Prosedur* [*Catatan Masing-masing uji menggunakan wadah kaca 250 ml yang belum dipakai dan bersih*]. Ukur saksama sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 20 mg polidimetilsiloksan, masukkan ke dalam wadah kaca berbentuk silinder 250 ml dan dilengkapi dengan tutup 50 mm yang berisi 100 ml *Larutan busa* yang telah dihangatkan hingga 37°. Lakukan *Prosedur* seperti tertera pada *Aktivitas penghilang busa* dalam *Simetikon*, dimulai dari "Tutup wadah. "

**pH** <1071> Antara 7,0 dan 8,6.

**Natrium**

*Larutan kalium klorida* Buat larutan *kalium klorida P* dalam air yang mengandung 38 mg per ml.

*Larutan persediaan natrium klorida* Timbang saksama sejumlah *natrium klorida P* yang telah dikeringkan pada suhu 115° selama 2 jam, larutkan dalam air, encerkan secara bertahap dengan air hingga diperoleh larutan dengan kadar 25,42 µg per ml (10 µg per ml natrium).

*Larutan baku* Buat pada saat akan digunakan. Ke dalam dua labu tentukur 100-ml, masukkan masing-masing 4 ml *asam klorida 1 N* dan 10 ml *Larutan kalium klorida.* Ke dalam masing-masing labu tambahkan 5,0 ml dan 10,0 ml *Larutan persediaan natrium klorida.* Encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini berturut-turut mengandung lebih kurang 0,5 µg dan 1,0 µg natrium per ml.

*Larutan uji* Kocok baik-baik suspensi oral dalam kemasan aslinya, masukkan 5,0 ml ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 50 ml *asam klorida 1 N*, didihkan selama 15 menit, dinginkan hingga suhuruang , encerkan dengan air sampai tanda. Saring, buang beberapa ml filtrat pertama, masukkan 5,0 ml filtrat ke dalam labu tentukur 100-ml yang berisi 10 ml *Larutan kalium klorida*, encerkan dengan air sampai tanda.

*Prosedur* Lakukan penetapan menggunakan *Spektrofotometer serapan atom* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Ukur secara berurutan serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada garis emisi natrium 589,0 nm menggunakan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu *hollow cathode* natrium dan nyala asetilena-udara, lakukan penetapan blangko, menggunakan larutan berikut: pipet 4 ml *asam klorida 1 N* dan 10,0 ml *Larutan kalium klorida,* masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Buat kurva serapan *Larutan baku* dalam µg per ml dan buat garis lurus. Dari grafik yang diperoleh, tetapkan kadar natrium, *C*, dalam µg per ml *Larutan uji.* Hitung jumlah dalam mg, natrium yang digunakan dengan rumus:

$$0{,}4\,C$$

**Penetapan kadar aluminium hidroksida**

*Titran dinatrium edetat* Buat dan bakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Amonium Kalium Sulfat.*

*Larutan uji* Kocok baik-baik suspensi oral dalam kemasan aslinya, ukur saksama sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 800 mg aluminium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala. Tambahkan 20 ml air, aduk dan tambahkan secara perlahan 10 ml *asam klorida P.* Jika perlu panaskan secara perlahan hingga larut, dinginkan, saring dan masukkan air cucian ke dalam labu tentukur 200-ml. Cuci penyaring dengan air, masukkan air cucian ke dalam labu, encerkan dengan air sampai tanda.

*Prosedur* Pipet 10 ml *Larutan uji*, masukkan ke dalam gelas piala 250 ml, tambahkan 20 ml air, sambil terus diaduk. Tambahkan 25,0 ml *Titran dinatrium edetat* dan 20 ml *dapar asam asetat-amonium asetat LP,* panaskan hingga mendekati titik didih selama 5 menit. Dinginkan, tambahkan 50 ml *etanol P* dan 2 ml *ditizon LP*, campur. Titrasi dengan *zink sulfat 0,05 M LV* hingga warna berubah dari hijau violet menjadi merah muda. Lakukan penetapan blangko, dengan menggunakan 10 ml air. Lakukan koreksi jika perlu.

*1 ml titran dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 3,900 mg $Al(OH)_3$.*

**Penetapan kadar magnesium hidroksida**

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

*Larutan hitam eriokrom* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar magnesium hidroksida* dalam *Suspensi Oral Alumina dan Magnesia.*

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

*1 ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 2,916 mg $Mg(OH)_2$.*

**Penetapan kadar polidimetilsiloksan**

*Larutan uji* Ukur saksama sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 50 mg simetikon, masukkan ke dalam botol bulat bermulut sempit dan bertutup ulir 120 ml, masukkan 40 ml *natrium hidroksida 0,1 N,* aduk hingga terdispersi. Tambahkan 25 ml *toluen P*, tutup botol dengan sumbat berlapis bahan iner, kocok selama 15 menit pada pengocok resiprokal (lebih kurang 200 osilasi per menit dan goyangan 38±2 mm). Masukkan campuran ke dalam corong pisah 125 ml, biarkan mengendap. Ambil 5 ml lapisan organik di bagian atas, masukkan ke dalam tabung reaksi 15 ml bertutup ulir yang berisi 0,5 g *natrium sulfat anhidrat P.* Tutup tabung, kocok kuat-kuat, sentrifus hingga diperoleh beningan jernih.

*Larutan baku* Lakukan seperti pada *Larutan uji.* Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Polidimetilsiloksan BPFI.* Masukkan ke dalam wadah berisi 25,0 ml *toluen P,* tambahkan 40 ml *natrium hidroksida 0,1 N,* tambahkan air sejumlah volume sama dengan suspensi oral yang digunakan. Lakukan penetapan blangko menggunakan campuran 10 ml *toluen P* dan 0,5 g *natrium sulfat anhidrat P,* sentrifus hingga diperoleh beningan jernih.

*Prosedur* Ukur secara bersamaan serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum 7,9 µm menggunakan spektrofotometer inframerah. Lakukan penetapan blangko. Hitung jumlah dalam mg, polidimetilsiloksan, $[-(CH_3)_2SiO-]_n$, dalam suspensi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{W}{V}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

*W* adalah bobot dalam mg, *Polidimetilsiloksan BPFI* yang digunakan untuk membuat *Larutan baku; V* adalah volume zat uji yang digunakan dalam ml; $A_U$ dan $A_S$ berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat, hindari dari pembekuan.

**Penandaan** Jika suspensi dibuat dengan menggunakan Aluminium Hidroksida Gel Kering, harus dicantumkan, untuk menyatakan kandungan aluminium hidroksida setara dengan jumlah aluminium hidroksida gel kering, tiap mg gel kering setara dengan 0,765 mg aluminium hidroksida, $Al(OH)_3$. Pada etiket dicantumkan kandungan natrium, jika kadarnya lebih besar dari 1 mg per ml. ▪

## AMINOPHYLLINUM
**Aminofilin**

***Perubahan:***

**Baku pembanding** *Teofilin BPFI*; merupakan bentuk anhidrat dari teofilin; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. ▪Simpan dalam wadah tertutup rapat.▪

***Perubahan:***

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

*Fase gerak* Buat campuran 200 ml *metanol P* dan 960 mg *natrium-1-pentanasulfonat P* dan air secukupnya hingga 1 liter. Atur dengan penambahan *asam asetat glasial P* hingga pH 2,9 ± 0,1, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Pengencer* Buat campuran *metanol P*–air (1:4).

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Teofilin BPFI*, larutkan dan encerkan secara bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,08 mg per ml.

*Larutan resolusi* Larutkan sejumlah teobromin dalam ▪*Larutan baku*▪ hingga kadar lebih kurang 0,08 mg per ml. Pipet ▪20 ml▪ larutan ini ke dalam labu tentukur 25-ml,▪▪encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang ▪24 mg▪ zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif teobromin dan teofilin berturut-turut adalah lebih kurang 0,65 dan 1,0; faktor ikutan puncak teofilin tidak lebih dari 2,0 dan resolusi, *R*, antara puncak teobromin dan teofilin tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, teofilin, $C_7H_8N_4O_2$, dalam aminofilin dengan rumus:

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

*C* adalah kadar *Teofilin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku;* $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak teofilin *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

## AMINOPHYLLINI INJECTIO
## Injeksi Aminofilin

***Tambahan Persyaratan:***

▪**Baku pembanding** *Teofilin BPFI;* merupakan bentuk anhidrat dari teofilin; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isinya, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.▪

***Tambahan persyaratan:***

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

***Perubahan:***

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

*Fase gerak, Pengencer, Larutan baku, Larutan resolusi,* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Aminofilin.*

*Larutan uji* Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 100 mg teofilin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 4 ml larutan ini masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

*Prosedur* Lakukan menurut *Prosedur* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Aminofilin.* Hitung jumlah dalam mg, teofilin, $C_7H_8N_4O_2$, dalam larutan injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$1250C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Teofilin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku;* $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak teofilin *Larutan uji* dan *Larutan baku.*▪

***Tambahan persyaratan:***

▪**Penandaan** Cantumkan kandungan teofilin anhidrat.▪

## AMOXICILLINI CAPSULAE
## Kapsul Amoksisilin

***Perubahan:***

**Baku pembanding** *Amoksisilin BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. ▪Merupakan bentuk trihidrat dari amoksisilin. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pembeku.▪

***Perubahan:***

**Disolusi** <1231>

UJI I

*Media disolusi:* 900 ml air.

*Alat tipe1:* 100 rpm, untuk kapsul berisi 250 mg.

*Alat tipe 2:* 75 rpm, untuk kapsul berisi 500 mg.

*Waktu*: ▪60▪ menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah ▪$C_{16}H_{19}N_3O_5S$,▪ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji dan jika perlu encerkan dengan media disolusi dan serapan larutan baku *Amoksisilin BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 272 nm.

*Toleransi* Dalam waktu ▪60▪ menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) ▪ $C_{16}H_{19}N_3O_5S$,▪ dari jumlah yang tertera pada etiket.

▪UJI II

*Media disolusi:* 900 ml air.

*Alat tipe1:* 100 rpm.

*Waktu*: 90 menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji dan jika perlu diencerkan dengan air dan serapan larutan baku *Amoksisilin BPFI* dalam media yang sama dan diketahui kadarnya pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 272 nm.

*Toleransi* Dalam waktu 90 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.▪

***Tambahan persyaratan:***

▪**Penandaan** Jika bukan *UJI I* yang digunakan, etiket harus menyatakan uji disolusi yang digunakan.▪

***Tambahan monografi*:**

## ▪ AMOXICILLINI ET KALII KLAVULANATI COMPRESSI

**Tablet Amoksisilin dan Kalium Klavulanat**

Tablet Amoksisilin dan Kalium klavulanat mengandung amoksisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, dan asam klavulanat, $C_8H_9NO_5$, setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Amoksisilin BPFI* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, merupakan amoksisilin trihidrat. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pembeku. *Litium Klavulanat BPFI* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, di tempat yang dingin.

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

**Disolusi** <1231>

*Media disolusi*: 900 ml air.

*Alat tipe 2*: 75 rpm.

*Waktu*: 30 menit; atau 45 menit bagi tablet yang pada etiket tertera sebagai tablet kunyah.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah Amoksisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, dan Asam klavulanat, $C_8H_9NO_5$, terlarut, menggunakan *Prosedur* pada *Penetapan kadar,* jika perlu lakukan penyesuaian volume.

*Toleransi* Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q) $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ dan tidak kurang dari 80% (Q) $C_8H_9NO_5$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Untuk tablet kunyah dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ dan (Q) $C_8H_9NO_5$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Keseragaman Sediaan** <911> Memenuhi syarat *Keragaman bobot* untuk amoksisilin dan *Keseragaman kandungan* untuk asam klavulanat.

**Air** <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 7,5% jika pada etiket tercantum tiap tablet mengandung amoksisilin kurang dari atau sama dengan 250 mg; tidak lebih dari 10,0% jika pada etiket tercantum tiap tablet mengandung amoksisilin lebih dari 250 mg tetapi kurang dari atau sama dengan 500 mg; tidak lebih dari 11,0% jika pada etiket tercantum tiap tablet mengandung amoksisilin lebih dari 500 mg. Apabila pada etiket tercantum sebagai tablet kunyah, tidak lebih dari 6,0% jika tablet mengandung amoksisilin tidak kurang dari atau sama dengan 125 mg; tidak lebih dari 8,0% jika pada etiket tercantum tiap tablet mengandung amoksisilin lebih dari 125 mg.

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

*Dapar natrium fosfat pH 4,4, Fase gerak, Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Buat seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Amoksisilin dan Kalium Klavulanat untuk Suspensi Oral.*

*Larutan uji* Larutkan tidak kurang dari 10 tablet, dalam air dengan bantuan pengaduk mekanik, pindahkan ke dalam labu tentukur yang sesuai, encerkan dengan air sampai tanda. Saring sejumlah tertentu larutan ini, buang 10 ml filtrat pertama. Encerkan sejumlah volume filtrat yang diukur saksama secara kuantitatif dan bertahap hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml amoksisilin. Gunakan *Larutan uji* dalam waktu satu jam.

*Prosedur* Lakukan *Prosedur* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Amoksisilin dan Kalium Klavulanat untuk Suspensi Oral.* Hitung jumlah dalam mg, amoksisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, dalam setiap tablet, dengan rumus:

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

*L* adalah jumlah amoksisilin dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar amoksisilin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah tablet yang digunakan, jumlah amoksisilin yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; C adalah kadar *Amoksisilin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi amoksisilin dalam µg per mg *Amoksisilin BPFI;* $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak amoksisilin *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Hitung jumlah dalam mg, asam klavulanat, ($C_8H_9NO_5$), dalam tiap tablet, dengan rumus:

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

*L* adalah jumlah asam klavulanat dalam mg per tablet seperti yang tertera pada etiket, *D* adalah kadar asam klavulanat dalam mg per ml *Larutan uji*; *C* adalah kadar *Litium Klavulanat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi asam klavulanat dalam µg per mg *Litium Klavulanat BPFI*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak asam klavulanat *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat.

**Penandaan** Pada tablet kunyah mencantumkan kata 'dapat dikunyah' sejajar dengan nama obat. Penandaan menyatakan tablet kunyah dapat dikunyah dulu sebelum ditelan atau ditelan utuh. ▪

***Tambahan monografi*** :

▪ **AMOXICILLINUM ET KALII KLAVULANATUM PRO SUSPENSIONE ORAL**
**Amoksisilin dan Kalium Klavulanat untuk Suspensi Oral**

Amoksisilin dan kalium klavulanat untuk suspensi oral mengandung amoksisilin $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari yang tertera pada etiket, dan mengandung asam klavulanat $C_8H_9NO_5$ setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 125,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Mengandung satu atau lebih dapar, pewarna, penambah rasa, pengawet, penstabil, pemanis dan bahan pensuspensi.

**Baku pembanding** *Amoksisilin BPFI* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, merupakan amoksisilin trihidrat. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pembeku; *Litium Klavulanat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, di tempat dingin.

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

**Keseragaman sediaan** <911> Memenuhi syarat untuk serbuk kemasan tunggal.

**Volume terpindahkan** <1261> Memenuhi syarat untuk serbuk kemasan ganda.

**pH** <1071> Antara 3,8 dan 6,6; lakukan penetapan menggunakan suspensi segera setelah dikonstitusi sesuai etiket.

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

*Dapar natrium fosfat pH 4,4* Larutkan 7,8 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 900 ml air, atur pH hingga 4,4 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P* atau *natrium hidroksida 10 N* encerkan dengan air hingga 1000 ml.

*Fase gerak* Buat campuran *dapar natrium fosfat pH 4,4* dan *metanol P* (95:5) dan saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi*<931>.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Amoksisilin BPFI* dan *Litium Klavulanat BPFI* larutkan dalam air hingga diperoleh kadar berturut-turut lebih kurang 0,5 mg per ml dan 0,2 mg per ml.

*Larutan uji* Encerkan secara kuantitatif sejumlah volume *Amoksisilin dan Kalium Klavulanat untuk Suspensi Oral* yang diukur saksama, yang dikonstitusi seperti yang tertera pada etiket, dengan air hingga kadar amoksisilin lebih kurang 0,5 mg per ml. Aduk dengan pengaduk mekanik selama 10 menit dan saring. Gunakan filtrat sebagai *Larutan uji* dalam waktu 1 jam setelah suspensi diencerkan.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom ukuran 4 mm x 30 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 sampai 10 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak amoksisilin dan asam klavulanat tidak kurang dari 3,5; efisiensi kolom masing-masing puncak analit tidak kurang dari 550 lempeng teoritis; faktor ikutan masing-masing puncak analit tidak lebih dari 1,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif lebih kurang 0,5 untuk asam klavulanat dan 1,0 untuk amoksisilin. Hitung jumlah dalam mg amoksisilin, ($C_{16}H_{19}N_3O_5S$), dalam tiap ml *Amoksisilin dan Kalium Klavulanat untuk Suspensi Oral* terkonstitusi yang digunakan dengan rumus:

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

*C* adalah kadar *Amoksisilin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi amoksisilin dalam µg per mg *Amoksisilin BPFI*; *L* adalah jumlah amoksisilin yang tertera pada etiket dalam mg per ml dalam *Amoksisilin dan Kalium Klavulanat untuk Suspensi Oral* terkonstitusi; *D* adalah kadar amoksisilin dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket, volume Suspensi Oral terkonstitusi yang digunakan dan faktor pengenceran; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak amoksisilin *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Hitung jumlah dalam mg asam klavulanat, $(C_8H_9NO_5)$, dalam tiap ml *Amoksisilin dan Kalium Klavulanat untuk Suspensi Oral* terkonstitusi yang digunakan dengan rumus:

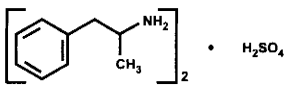
$$\left(\frac{L}{D}\right)\left(\frac{CP}{1000}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*L* adalah jumlah yang tertera pada etiket, dalam mg per ml asam klavulanat dalam *Amoksisilin dan Kalium Klavulanat untuk Suspensi Oral* terkonstitusi; *D* adalah kadar dalam mg per ml asam klavulanat dalam *Larutan uji* berdasarkan kadar asam klavulanat dalam suspensi oral terkonstitusi, volume yang digunakan dan faktor pengenceran; *C* adalah kadar *Litium Klavulanat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi dalam µg asam klavulanat per mg *Litium Klavulanat BPFI*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak asam klavulanat *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

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

## AMPHETAMINI SULFAS
**Amfetamin Sulfat**

***Perubahan:***



*(±)α -Metilfenetilamina sulfat (2:1)* ▪ [60-13-9]
$(C_9H_{13}N)_2.H_2SO_4$ ▪ BM 368,49

***Perubahan:***
Amfetamin sulfat mengandung tidak kurang dari ▪98,0% dan tidak lebih dari 102,0% ▪ $(C_9H_{13}N)_2.H_2SO_4$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan ▪pada suhu 105° selama 2 jam.▪

***Perubahan:***
**Pemerian** Serbuk hablur, putih; tidak berbau; agak pahit.▪ ▪Larutan bersifat asam terhadap lakmus dengan pH 5 sampai 6.▪

***Perubahan:***
**Kelarutan** ▪Mudah larut dalam air, sukar larut dalam etanol; tidak larut dalam eter.▪

***Tambahan persyaratan:***
▪**Baku pembanding** *Dekstroamfetamin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.▪

***Perubahan:***
**Identifikasi**

A. ▪Larutkan lebih kurang 100 mg dalam 5 ml air, tambahkan 5 ml *natrium hidroksida 1 N,* dinginkan hingga lebih kurang 10°, tambahkan 1 ml campuran *benzoil klorida P-eter mutlak P* (1:2), tutup dan kocok selama 3 menit. Saring endapan, cuci dengan lebih kurang 10 ml air dingin dan rekristalisasi dari *etanol encer P* terbentuk hablur turunan benzoil dari amfetamin, setelah pengeringan pada suhu 80° selama 3 jam, melebur antara 131° dan 135°, menggunakan *Metode 1* seperti yang tertera pada *Penetapan Jarak Lebur atau Suhu Lebur* <1021>. ▪

B. ▪▪

A. Larutan ▪(1 dalam 10)▪ menunjukkan reaksi *Sulfat Cara A, B,* dan C seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

***Perubahan:***
**Susut pengeringan** <1121> Tidak lebih dari 1,0%; ▪Lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam. ▪

***Hilangkan persyaratan:***
▪**Keasaman Kebasaan** Larutkan 500,0 mg dalam 10 ml air, titrasi dengan *asam klorida 0,1 N LV* atau *natrium hidroksida 0,01 N LV* dengan indikator *merah metil LP*: diperlukan tidak lebih dari 0,1 ml *asam klorida 0,01 N* atau 0,1ml *natrium hidroksida 0,01 N.*▪

***Tambahan persyaratan:***
▪**Dekstroamfetamin** Larutan (1 dalam 50) tidak optik aktif. ▪

***Tambahan persyaratan:***
▪**Kemurnian kromatografi** Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Pengencer* Encerkan 3,12 ml *asam fosfat P* dengan air hingga 1000 ml.

*Larutan dapar* Larutkan 2,16 g natrium 1-oktanasulfonat dalam 1000 ml air, dan tambahkan 1,0 ml *trietilamina P.* Atur pH hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P.*

*Fase gerak* Buat campuran *Larutan dapar-asetonitril P-metanol P* (144:37:19), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku persediaan* Timbang saksama sejumlah *Dekstroamfetamin Sulfat BPFI,* encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per ml.

*Larutan baku* Ukur saksama sejumlah volume *Larutan baku persediaan,* encerkan dengan *Pengencer* hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 0,003 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dalam 50 ml *Pengencer,* sonikasi selama 5 menit, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku persediaan,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur;* faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji,* rekam respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak amfetamin dan puncak lain jika ada, tidak kurang dari 1,5.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase tiap cemaran dalam zat uji dengan rumus:

$$10.000\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Dekstroamfetamin Sulfat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku, W* adalah bobot dalam mg, amfetamin sulfat yang digunakan untuk *Larutan uji; $r_i$* adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji* dan $r_S$ adalah respons puncak Amfetamin *Larutan baku.*▪

***Tambahan persyaratan:***

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

***Perubahan:***

**Penetapan kadar**

▪Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 50 ml *asam asetat glasial P,* titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV,* tetapkan titik akhir secara potensiometri. Lakukan penetapan blangko, dan buat koreksi bila perlu.

*1 ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 36,85 mg* $(C_9H_{13}N)_2.H_2SO_4$ ▪

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup baik. ▪▪

## AMPHETAMINI SULFATIS COMPRESSI
**Tablet Amfetamin Sulfat**

***Perubahan:***

Tablet Amfetamin sulfat mengandung amfetamin sulfat ▪ $(C_9H_{13}N)_2.H_2SO_4$▪ tidak kurang dari ▪93,0% dan tidak lebih dari 107,0%▪ dari jumlah yang tertera pada etiket.

***Tambahan persyaratan:***

▪**Baku pembanding** *Dekstroamfetamin Sulfat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.▪

***Perubahan:***

**Identifikasi** ▪Maserasi sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg amfetamin sulfat, dengan 10 ml air selama 30 menit dan saring ke dalam labu kecil. Pada filtrat tambahkan 3 ml *natrium hidroksida 1 N.* Dinginkan hingga lebih kurang 10° sampai 15°, tambahkan 1 ml campuran *benzoil klorida P-eter mutlak P* (1:2), tutup dan kocok selama 3 menit; saring endapan, cuci dengan lebih kurang 15 ml air dingin dan rekristalisasi dua kali dengan *etanol encer P;* terbentuk hablur turunan benzoil dari amfetamin, setelah pengeringan pada suhu 80° selama 2 jam, melebur antara 131° dan 135°, menggunakan *Metode I* seperti yang tertera pada *Penetapan Jarak Lebur atau Suhu Lebur* <1021>.

**Hilangkan persyaratan:**

▪ **Syarat lain** Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Compressi.*▪

**Hilangkan persyaratan:**

▪**Waktu hancur** <1251> Tidak lebih dari 30 menit.▪

***Tambahan persyaratan:***

▪ **Disolusi** <1231> *Prosedur untuk gabungan sampel.*

*Media disolusi:* 500 ml air.

*Alat tipe 1:* 100 rpm.

*Waktu:* 45 menit.

*Fase gerak* Larutkan 1,1 g *natrium 1-heptansulfonat P* dalam 575 ml air. Tambahkan 25 ml *asam asetat encer P* (14 dalam 100) dan 400 ml *metanol P.* Jika perlu atur pH hingga 3,3+0,1 dengan penambahan tetes demi tetes *asam asetat glasial P,* saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

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

*Prosedur* Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 500 µl) filtrat larutan uji ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah $(C_9H_{13}N)_2.H_2SO_4$ terlarut dan bandingkan dengan larutan baku *Dekstroamfetamin Sulfat BPFI* yang diketahui kadarnya dalam media yang sama.

*Toleransi* Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $(C_9H_{13}N)_2.H_2SO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

***Tambahan persyaratan:***
▪ **Keseragaman sediaan** <911> Memenuhi syarat.▪

***Perubahan:***
**Penetapan kadar**

▪*Larutan baku,* Timbang saksama sejumlah *Dekstroamfetamin Sulfat BPFI,* larutkan dalam *asam sulfat 2 N* (yang dijenuhkan dengan *kloroform P*), dan encerkan secara kuantitatif dengan pelarut yang sama hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,5 mg per ml dekstroamfetamin sulfat.

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg amfetamin sulfat, masukkan ke dalam gelas piala 100 ml, tambahkan 2 ml larutan *asam klorida P* (1 dalam 100) goyang perlahan-lahan hingga serbuk basah, hangatkan di atas tangas uap selama lebih kurang 1 menit dengan sesekali digoyang perlahan dan dinginkan. Tambahkan 3 g tanah silika yang telah dimurnikan dan campur hingga diperoleh campuran halus.

*Kolom kromatografi* Siapkan kolom kromatografi 2,5 x 30 cm, masukkan segumpal wol kaca halus. Tempatkan 2 g tanah silika yang telah dimurnikan, masukkan ke dalam labu piala 100 ml, tambahkan 1 ml *asam klorida 0,1 N* dan campur sampai diperoleh masa seperti bubur. Pindahkan campuran ke dalam kolom, mampatkan. Masukkan *Larutan uji*, bilas labu dengan 1 g tanah silika yang telah dimurnikan, masukkan ke dalam kolom, kemudian tutup dengan wol kaca.

*Prosedur* Cuci kolom dengan 100 ml kloroform jenuh air, buang hasil cucian. Tempatkan corong pisah 125 ml yang berisi 10 ml *asam sulfat 2 N* di bawah kolom. Tambahkan melalui kolom 35 ml kloroform amoniakal yang dibuat dengan menyeimbangkan (2 ml *ammonium hidroksida P* dan 100 ml *kloroform P*), kemudian tambahkan 70 ml kloroform jenuh air. Pindahkan corong pisah, kocok kuat-kuat selama 1 menit dan biarkan lapisan memisah, buang lapisan kloroform. Gunakan 10 ml larutan asam garam sulfat dari amfetamin sebagai larutan uji. Kemudian secara berturut-turut tetapkan serapan larutan dari *Larutan baku* dan *Larutan uji* dalam sel 1 cm pada 280 nm dan pada panjang gelombang maksimum serapan sekitar 257 nm dengan menggunakan *asam sulfat 2 N* jenuh kloroform sebagai blangko. Catat serapan *Larutan baku* sebagai $A_S$ dan *Larutan uji* sebagai $A_u$. Hitung jumlah dalam mg, amfetamin sulfat, $(C_9H_{13}N)_2.H_2SO_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus sebagai berikut:

$$0{,}01C\frac{(A_{U257}-A_{U280})}{(A_{S257}-A_{S280})}$$

C adalah kadar dalam µg per ml *Dekstroamfetamin sulfat BPFI* dalam *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup baik. ▪

***Perubahan monografi***
**AMPICILLINUM NATRICUM**
**Ampisilin Natrium**▪

Judul terdahulu : Ampicillinum Natricum Sterile
*Mononatrium D-(-)-6-(2-amino-2-fenilasetamido) - 3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabisiklo[3,2,0]heptan-2-karboksilat* [69-52-3]

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

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

***Perubahan:***
**Baku pembanding** *Ampisilin BPFI* merupakan bentuk anhidrat dari ampisilin. Sebelum digunakan, lakukan pengeringan sampai berat konstan pada vakum dengan *fosfor pentoksida P* pada suhu ruang. ▪Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan kering.▪ *Ampisilin Natrium BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. ▪Higroskopis, simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan kering.▪ *Endotoksin BPFI;* ▪ *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusi seluruh isinya, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.▪

***Perubahan:***
***Hilangkan persyaratan:***
▪ **Larutan terkonstitusi** Pada saat penggunaan *Larutan terkontitusi* dibuat dari ampisillin natrium steril yang memenuhi syarat untuk *Larutan terkontitusi* pada *Injectiones.*▪

***Perubahan:***
***Hilangkan persyaratan:***
▪ **Bahan partikulat** <751> memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Injeksi Volume Kecil.*▪

***Perubahan:***
**Dimetilanilina** Tidak lebih dari 20 bpj.

*Larutan baku internal* Larutkan 75 mg *N,N-dietilanilina P* dalam 25 ml *asam klorida 1 N,* encerkan secara bertahap dan kuantitatif dengan air hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 30 µg per ml.

*Larutan baku* Masukkan 50,0 mg *N,N-dimetilanilina P* ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 25 ml *asam klorida 1 N,* goyang hingga larut, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam tabung sentrifuga yang sesuai, tambahkan 1,0 ml *natrium hidroksida 1,25 N,* 1,0 ml *Larutan baku internal* dan 1,0 ml *sikloheksan P,* kocok kuat-kuat selama 1 menit dan sentrifus. Gunakan beningan yang jernih sebagai *Larutan baku.*

*Larutan uji* Masukkan 1,0 g zat ke dalam tabung sentrifuga yang sesuai, tambahkan 2 ml *natrium hidroksida 1,25 N,* goyang hingga larut, tambahkan 1,0 ml *Larutan baku internal* dan 1,0 ml *sikloheksan P,* kocok kuat-kuat selama 1 menit dan sentrifus. Gunakan beningan yang jernih sebagai *Larutan uji.*

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan ▪kolom 2 mm x 2 m▪ berisi bahan pengisi 3% fase cair ▪*G3*▪ dengan partikel penyangga *SIA* tersilanisasi dan pertahankan suhu pada ▪120▪. Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa, dengan Laju alir lebih kurang 30 ml per menit.

*Prosedur* ▪Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama▪ (lebih kurang 2µl sampai 20 µl)▪ *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Perbandingan respons tiap puncak dimetilanilina terhadap respons puncak dimetilanilina yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku.*

***Perubahan:***

**Syarat lain** ▪Untuk Ampisilin Natrium Steril, harus memenuhi syarat *Uji Sterilitas* <71> dan *Endotoksin Bakteri* <201> seperti tertera pada *Ampisilin untuk Injeksi.* Ampisilin natrium untuk pembuatan injeksi ampisilin natrium harus memenuhi syarat uji *Endotoksin Bakteri* <201> seperti yang tertera pada *Ampisilin untuk Injeksi.*▪

***Perubahan:***

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

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

*Larutan uji* -▪*[Catatan Ampisilin natrium bersifat higroskopis, hindari paparan terhadap udara dan timbang segera].* Timbang saksama setara dengan lebih kurang 100 mg ampisilin anhidrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Gunakan larutan segera setelah dibuat.▪

*Prosedur* Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Ampisilin.* Hitung jumlah dalam µg, ampisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, dalam tiap mg zat uji dengan rumus:

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

*W* adalah bobot dalam mg ampisilin natrium dalam *Larutan uji;* keterangan lainnya seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Ampisilin.*▪▪

***Perubahan:***

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat.▪

***Tambahan monografi :***

**▪ AMPICILLINUM PRO INJECTIONE**

**Ampisilin untuk Injeksi**

Ampisilin untuk injeksi mengandung ampisilin natrium setara dengan ampisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Ampisilin Natrium BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Higroskopis, simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan kering. *Ampisilin BPFI* merupakan bentuk anhidrat dari ampisilin. Sebelum digunakan, lakukan pengeringan sampai bobot tetap dalam hampa udara dengan *fosfor pentoksida P* pada suhu ruang. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan kering. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isinya, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

**Larutan terkonstitusi** Pada saat digunakan larutan memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti yang tertera pada *Injectiones.*

**Endotoksin bakteri** <201> Tidak lebih dari 0,15 unit Endotoksin FI per mg ampisilin.

**Keseragaman sediaan** <911> Memenuhi syarat.
*Prosedur untuk keseragaman kandungan* Lakukan pengujian dalam wadah terpisah menggunakan *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* atau keduanya, jika diperlukan.

**Bahan partikulat** <751> Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Injeksi Volume Kecil.*

**Syarat lain** Memenuhi syarat *Uji identifikasi, Sifat hablur, pH,* dan *Air* seperti yang tertera pada *Ampisilin Natrium.* Juga memenuhi syarat *Uji*

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

*Fase gerak, Pengencer, Larutan baku, Larutan resolusi* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Ampisilin.*

*Larutan uji 1* (Bila dianggap sebagai wadah dosis tunggal). Konstitusikan ampisilin untuk injeksi dalam volume *Pengencer* yang telah diukur saksama, sesuai volume pelarut yang tertera pada etiket. Keluarkan semua isi menggunakan jarum dan alat suntik hipodermik yang sesuai dan encerkan secara kuantitatif dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml ampisilin. Gunakan larutan segera setelah dibuat.

*Larutan uji 2* (Jika pada etiket tertera jumlah ampisilin dalam volume larutan terkonstitusi yang ditetapkan). Konstitusikan isi 1 wadah dalam volume *Pengencer* yang diukur saksama, sesuai dengan volume pelarut yang tertera pada etiket. Encerkan sejumlah larutan terkonstitusi yang telah diukur saksama dengan *Pengencer* secara bertahap hingga diperoleh kadar ampisilin lebih kurang 1 mg per ml. Gunakan larutan segera setelah dibuat.

*Prosedur* Lakukan menurut *Prosedur* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Ampisilin.* Hitung jumlah dalam mg ampisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, dalam *Ampisilin untuk Injeksi* terkonstitusi yang digunakan dengan rumus:

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

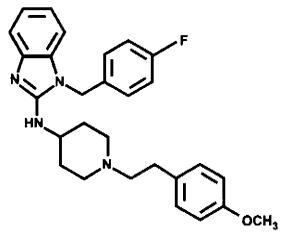
*L* adalah jumlah ampisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, dalam mg yang tertera pada etiket di wadah atau dalam sejumlah volume *Larutan terkonstitusi* yang digunakan; *D* adalah kadar ampisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, dalam mg per ml *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket di wadah atau dalam sejumlah larutan terkonstitusi yang digunakan dan faktor pengenceran; *C* adalah kadar *Ampisilin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku; P* adalah potensi *Ampisilin BPFI* dalam µg per mg; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Simpan dalam wadah untuk padatan steril seperti tertera pada *Injectiones.* Hindari larutan konstitusi dari pembekuan. ▪

***Tambahan monografi:***

▪ **ASTEMIZOLUM**

**Astemizol**




*1-(p-Fluorobenzil)-2-[[1-(p-metoksifenetil)-4-piperidil]amino]-benzimidazol* [68844-77-9]

$C_{28}H_{31}FN_4O$ BM 458,58

Astemizol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{28}H_{31}FN_4O$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

**Pemerian** Serbuk putih atau hampir putih.

**Kelarutan** Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam metilen klorida dan metanol; larut dalam etanol.

**Baku pembanding** *Astemizol BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat

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

**Jarak lebur** <1021> Antara 175° dan 178°.

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

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

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

**Kemurnian kromatografi** Tidak lebih dari 0,25% untuk masing-masing cemaran dan tidak lebih dari 0,5% untuk cemaran total. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan A* Buat larutan dalam air yang mengandung 17 g *tetrabutilamonium hidrogen sulfat P* per liter, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan B* Gunakan *asetonitril P,* saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

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

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Astemizol BPFI,* larutkan dalam *metanol P*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 25 µg per ml.

*Larutan resolusi* Timbang saksama sejumlah *Astemizol BPFI* dan ketokonazol, larutkan dalam *metanol P*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 25 µg dan 250 µg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 278 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* yang dideaktivasi dengan basa dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Buat keseimbangan sistem dengan *asetonitril P* dan kemudian dengan 95% *Larutan A* dan 5% *Larutan B*, pertahankan komposisi ini selama 5 menit sebelum penyuntikan. Setelah penyuntikan lakukan perubahan komposisi secara berangsur menjadi 80% *Larutan A* dan 20% *Larutan B* dalam waktu 15 menit, dan pertahankan komposisi ini selama 3 menit. Bilas kolom dengan 100% *Larutan B* selama 5 menit, kemudian buat keseimbangan sistem ke komposisi awal selama 5 menit sebelum penyuntikan berikutnya. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak astemizol dan ketokonazol tidak kurang dari 1,5.

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

$$0{,}25\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

$r_i$ adalah respons puncak masing-masing cemaran; $r_S$ adalah respons puncak *Larutan baku.*

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

*Fase gerak* Buat campuran *metanol P-amonium asetat 0,13 M–asetonitril P–dietilamin P* (470:300:230:1), atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *asam asetat glasial P.*

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

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Astemizol BPFI,* larutkan dalam *Fase gerak,* encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

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

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 1,8 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, astemizol, $C_{28}H_{31}FN_4O$, dengan rumus:

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

*C* adalah kadar *Astemizol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat. ▪

***Tambahan monografi:***

▪**ASTEMIZOLI COMPRESSI**

**Tablet Astemizol**

Tablet Astemizol mengandung astemizol, $C_{28}H_{31}FN_4O$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Astemizol BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

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

Larutan uji Pindahkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg astemizol ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *metanol P* sampai tanda, dan saring.

*Larutan baku* Buat larutan *Astemizol BPFI* dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml.

*Prosedur* Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel dengan tebal silika gel 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi campuran fase gerak *toluen P–dioksan P-metanol P-amonium hidroksida P* (60:30:10:1) dan biarkan fase gerak merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas pelarut, keringkan di udara dan amati di bawah sinar ultraviolet 254 nm: harga *Rf* bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku.*

**Disolusi** <1231>

*Media disolusi:* 800 ml *cairan lambung buatan LP* (tanpa enzim).

*Alat tipe 2* : 100 rpm.

*Waktu* : 45 menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah astemizol, $C_{28}H_{31}FN_4O$ terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Astemizol BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 285 nm.

*Toleransi* Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{28}H_{31}FN_4O$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

**Kemurnian kromatografi** Tidak lebih dari 0,25% untuk cemaran tunggal dan tidak lebih dari 1,0% untuk cemaran total. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Astemizol.*

*Larutan uji* Gunakan *Larutan uji* pada *Penetapan kadar.*

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

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

$r_i$ adalah respons puncak masing-masing cemaran; $r_S$ adalah jumlah seluruh respons puncak.

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

*Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Astemizol.*

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg astemizol, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 25 ml *Fase gerak,* kocok selama 30 menit, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, sentrifus. Gunakan beningan sebagai *Larutan uji.*

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, astemizol, ($C_{28}H_{31}FN_4O$), dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

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

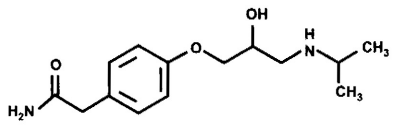
*C* adalah kadar *Astemizol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat ■

***Perubahan monografi:***

■**ATENOLOLUM**

**Atenolol**




*2-[p-[2-Hidroksi-3-(isopropilamino)propoksi]fenil] asetamida* [29122-68-7]

$C_{14}H_{22}N_2O_3$ BM 266,34

Atenolol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{14}H_{22}N_2O_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

**Pemerian** Serbuk putih atau hampir putih, tidak berbau. Suhu lebur 146° sampai 148°, kristal dari etil asetat.

**Kelarutan** Mudah larut dalam metanol, agak sukar larut dalam etanol, sukar larut dalam air dan isopropanol.

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

**IDENTIFIKASI**

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

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 50 µg per ml dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Atenolol BPFI.*

**Jarak lebur** <1021> *Metode I* Antara 152° sampai 156,5°.

**Susut pengeringan** <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap.

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

**Klorida** <361> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan sebagai berikut: larutan 1,0 g zat dalam 100 ml *asam nitrat 0,15 N* dengan 1 ml *perak nitrat LP* tidak lebih keruh dibandingkan dengan larutan 1,4 ml *asam klorida 0,020 N* dalam 100 ml *asam nitrat 0,15 N* yang ditambah 1 ml *perak nitrat LP.*

**Kemurnian kromatografi** Tidak lebih dari 0,25% untuk cemaran tunggal dan tidak lebih dari 0,5% untuk cemaran total. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

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

*Larutan uji* Masukkan lebih kurang 10 mg ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

*Enceran larutan uji* Pipet 0,50 ml *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan uji* dan *Enceran larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons seluruh puncak. *[Catatan Lakukan kromatografi terhadap Larutan uji dengan periode 6 kali waktu retensi puncak atenolol].* Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$0{,}5\left(\frac{r_i}{r_A}\right)$$

$r_i$ adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam kromatogram *Larutan uji;* $r_A$ adalah respons puncak utama atenolol pada kromatogram enceran *Larutan uji.*

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

*Fase gerak* Larutkan 1,1 g *natrium 1-heptansulfonat P* dan 0,71 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dalam 700 ml air. Tambahkan 2 ml *dibutilamin P* dan atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat 0,8 M.* Tambahkan 300 ml *metanol P,* campur dan saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil. Awaudarakan larutan ini sebelum digunakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Atenolol BPFI,* larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 50 ml *Fase gerak* dan sonikasi selama 5 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml kedua dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 226 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1.* Laju alir lebih kurang 0,6 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* efisiensi kolom tidak kurang dari 5000 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, atenolol, $C_{14}H_{22}N_2O_3$, dengan rumus:

$$10.000C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Atenolol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku;* $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

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

***Perubahan monografi* :**
**ATENOLOLI COMPRESSI**
**Tablet Atenolol**

Tablet Atenolol mengandung atenolol $C_{14}H_{22}N_2O_3$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

**Identifikasi**

A. Panaskan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg atenolol dalam 15 ml *metanol P* hingga suhu 50°, kocok selama 5 menit, saring dan uapkan filtrat di atas tangas air hingga kering. Tambahkan 10 ml *asam klorida 0,1 N* pada residu, hangatkan, kocok dan saring. Tambahkan *natrium hidroksida 1 N* pada filtrat hingga basa, ekstraksi dengan 10 ml *kloroform P.* Keringkan ekstrak kloroform dengan *natrium sulfat anhidrat P.* Saring dan uapkan filtrat di atas tangas air hingga kering dan panaskan residu pada suhu 105° selama 1 jam. Spektrum serapan infamerah residu hasil pemurnian yang telah didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Atenolol BPFI.*

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

**Disolusi** <1231>

*Media disolusi:* 900 ml *dapar asetat 0,1 N pH 4,6*, yang dibuat dengan mencampur 44,9 bagian (v/v) *natrium asetat 0,1 N* dengan 55,1 bagian (v/v) *asam asetat 0,1 N.*

*Alat tipe 2:* 50 rpm.

*Waktu:* 30 menit.

Lakukan penetapan jumlah atenolol terlarut menggunakan cara berikut:

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

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Atenolol BPFI* ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan fase gerak hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per ml.

*Larutan uji* Encerkan sejumlah filtrat larutan uji dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per ml.

*Prosedur* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar.* Hitung jumlah dalam mg atenolol, $C_{14}H_{22}N_2O_3$, terlarut dengan rumus:

$$900CD\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Atenolol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku; D* adalah faktor pengenceran *Larutan uji; $r_U$* dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

*Toleransi* Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{14}H_{22}N_2O_3$ dari jumlah zat yang tertera pada etiket.

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

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

*Fase gerak, Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Atenolol.*

*Larutan uji* Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur 1000-ml. Tambahkan 500 ml *Fase gerak* dan sonikasi selama 15 menit untuk menghancurkan tablet. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Sentrifus, encerkan sejumlah volume cairan beningan yang telah diukur saksama dengan *Fase gerak* hingga kadar atenolol lebih kurang 0,01 mg per ml.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg, atenolol, $C_{14}H_{22}N_2O_3$, dalam tiap tablet dengan rumus:

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

*C* adalah kadar *Atenolol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku; L* adalah jumlah atenolol dalam mg, pada tiap tablet seperti yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar atenolol dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Simpan dalam wadah tertutup baik.

***Perubahan monografi* :**

## ▪BISMUTHI SUBCARBONAS

**Bismut Subkarbonat**

Bismut Subkarbonat mengandung tidak kurang dari 97,6% dan tidak lebih dari 100,7% $(BiO)_2CO_3$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

**Pemerian** Serbuk putih atau hampir putih.

**Kelarutan** Praktis tidak larut dalam air, dalam etanol dan dalam eter, larut dalam asam encer, membentuk gelembung gas.

**Identifikasi** Menunjukkan reaksi *Bismut* cara *A* dan *B* dan *Karbonat* cara *A* dan *B* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

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

**Klorida** <361>Tidak lebih dari 0,05% lakukan penetapan sebagai berikut:

*Larutan persediaan* Campur 5,0 g zat dengan 10 ml air, tambahkan 20 ml *asam nitrat P*, hangatkan hingga larut, dinginkan dan encerkan dengan air hingga 100 ml.

*Larutan uji* Tambahkan 4 ml *asam nitrat P* pada 6,6 ml *Larutan persediaan* dan encerkan dengan air hingga 50 ml. Sejumlah 15,0 ml *Larutan uji* tidak lebih keruh dari 70 µl *asam klorida 0,020 N,* yang diperlakukan sama.

**Alkali dan alkali tanah** Tidak lebih dari 10 mg (1,0%); lakukan penetapan sebagai berikut: didihkan 1,0 g dengan 20 ml campuran *asam asetat P* dan air (1:1). Setelah 2 menit, dinginkan dan saring. Kumpulkan filtrat, cuci residu dengan 20 ml air dan tambahkan air cucian ke dalam filtrat. Tambahkan 2 ml *asam klorida 2 N* dan 20 ml air pada larutan ini. Panaskan hingga mendidih dan tambahkan *hidrogen sulfida P* ke dalam larutan hingga terbentuk endapan. Dinginkan campuran dan saring. Kumpulkan filtrat, cuci residu dengan air dan tambahkan air cucian ke dalam filtrat. Uapkan larutan hingga kering di atas tangas air. Tambahkan 0,5 ml *asam sulfat P* pada residu, keringkan perlahan, dinginkan dan timbang.

**Nitrat** Tidak lebih dari 0,4%; lakukan penetapan sebagai berikut:

*Titran indigo karmin* Larutkan 4 g *indigo karmin P* dalam 900 ml air, tambahkan 2 ml *asam sulfat P* dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

*Larutan baku* Buat larutan *kalium nitrat P* dalam air yang mengandung 0,0815 mg per ml (setara dengan 0,05 mg nitrat per ml). Pipet 20 ml larutan ini ke dalam labu Erlenmeyer 125 ml.

*Larutan uji* Tambahkan 20,0 ml air ke dalam labu Erlenmeyer 125 ml yang berisi bismut subkarbonat 250 mg, goyang hingga tersuspensi.

*Prosedur* Tambahkan 0,05 ml *Titran indigo karmin* ke dalam *Larutan baku* dan *Larutan uji.* Tambahkan 30 ml *asam sulfat P* secara hati-hati dan segera titrasi dengan *Titran indigo karmin,* sampai terbentuk warna biru stabil. Volume *Titran indigo karmin* yang digunakan untuk *Larutan uji* tidak lebih banyak dari *Larutan baku.*

**Perak** Tidak lebih dari 25 bpj; Lakukan penetapan sebagai berikut: tambahkan 1 ml air dan 4 ml *asam nitrat P* pada 2,0 g zat, panaskan perlahan hingga larut dan encerkan dengan air hingga diperoleh 11 ml larutan, dinginkan. Tambahkan 2 ml *asam klorida 1 N,* biarkan di tempat gelap selama 5 menit: tidak lebih keruh dari campuran 10 ml larutan yang mengandung perak nitrat 7,87 µg per ml, 1 ml *asam nitrat P* dan 2 ml *asam klorida 1 N* yang diperlakukan sama.

**Arsen** <321> *Metode I* Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: larutkan 600 mg zat dalam 35 ml *asam klorida 3 N.*

**Tembaga** Tidak lebih dari 50 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut:

*Larutan baku* Masukkan 1,34 g *tembaga(II) klorida P,* 10 g *amonium klorida P* dan 3 ml larutan *natrium metabisulfit P* (275 mg per ml) ke dalam labu tentukur 100-ml. Encerkan dengan air sampai tanda. Larutan sediaan ini setara dengan 5 mg per ml tembaga. Encerkan secara bertahap dan kuantitatif sejumlah volume larutan yang telah diukur saksama dengan *asam nitrat 2 N* hingga kadar setara dengan 10 µg per ml tembaga. Campur 0,25 ml larutan ini dengan 9,75 ml air.

*Larutan uji* Tambahkan 2 ml *amonium hidroksida 6 N* ke dalam 5 ml larutan sediaan yang diperoleh dari *Uji klorida,* encerkan dengan air hingga 50 ml, dan saring.

*Prosedur* Tambahkan 1 ml larutan *natrium dietilditiokarbamat P* (1 dalam 1000) ke dalam 10 ml *Larutan baku* dan *Larutan uji:* warna *Larutan uji* tidak lebih intensif dari *Larutan baku.*

**Timbal** Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan sebagai berikut:

*Pengencer* Gunakan *Asam nitrat 6 N* bebas timbal.

*Larutan baku* Buat larutan tembaga nitrat dalam *Pengencer* dengan kadar 0,1598 mg per ml. Larutan ini mengandung timbal 100 µg per ml. Encerkan bertahap sejumlah volume larutan yang telah diukur saksama, dengan *Pengencer* hingga diperoleh larutan yang mengandung timbal 1,0; 2,0 dan 3,0 µg per ml.

*Larutan uji* Larutkan 12,5 g bismut subkarbonat dalam 75 ml *Pengencer.* Panaskan hingga mendidih selama 1 menit, dinginkan dan encerkan dengan air hingga 100 ml.

*Prosedur* Lakukan penetapan dengan cara *Spektrofotometer serapan atom* seperti yang tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada garis emisi timbal 283,3 nm, menggunakan spektrofotometer serapan atom; yang dilengkapi dengan lampu *"hollow cathode"* timbal dan nyala udara asetilena menggunakan *Pengencer* 1 : 5 sebagai blangko. Buat kurva serapan *Larutan baku* terhadap kadar timbal dalam µg per ml . Hitung kadar timbal, *C*, µg per ml dalam *Larutan uji*. Hitung persentase timbal (Pb) dalam zat uji, dengan rumus:

$$\frac{C}{12.500}$$

**Penetapan kadar** Timbang saksama lebih kurang 500 mg zat, larutkan dalam 3 ml *asam nitrat P*, encerkan dengan air hingga 250 ml, tambahkan 0,3 ml *jingga xilenol LP* dan titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* hingga warna kuning.

*1 ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 12,75 mg* $(BiO)_2CO_3$.

**Wadah dan penyimpanan** Simpan dalam wadah tertutup baik dan terlindung cahaya. ▪

***Perubahan monografi:***
▪ **BLEOMICINI SULFAS**
**Bleomisin Sulfat**

*Lihat: Bleomicini Sulfas dan Bleomicini pro Injectione.*

Judul terdahulu: Bleomicini Sulfas Sterilis
Bleomisin sulfat adalah garam sulfat bleomisin, suatu campuran glikopeptida sitotoksik yang dihasilkan dari pertumbuhan *Streptomyces verticillus* atau dihasilkan dengan cara lain. Potensi tidak kurang dari 1,5 dan tidak lebih dari 2,0 Unit per mg Bleomisin.

**Pemerian** Serbuk amorf, warna krem.

**Kelarutan** Sangat mudah larut dalam air.

**Baku pembanding** *Bleomisin Sulfat BPFI;* Sebelum digunakan, keringkan dalam desikator berisi *fosfor pentoksida P* dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu ruang selama 3 jam. Simpan dalam lemari pembeku, terlindung cahaya dan biarkan mencapai suhu ruang sebelum dibuka, sangat higroskopis. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isinya, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

**Identifikasi**

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

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

**pH** <1071> Antara 4,5 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 unit per ml Bleomisin.

**Susut pengeringan** <1121> Tidak lebih dari 6,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam.

**Tembaga** Tidak lebih dari 0,1%.

*Asam nitrat encer* Encerkan 20 ml *asam nitrat P* dengan air hingga 2000 ml.

*Larutan persediaan tembaga* Timbang 1,0 g *tembaga P,* masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dalam 20 ml *asam nitrat P,* encerkan dengan *asam nitrat encer P,* sampai tanda. Simpan dalam botol polietilen. Larutan ini mengandung tembaga 1000 µg per ml.

*Larutan baku* Masukkan 5,0 ml *Larutan persediaan tembaga* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *asam nitrat encer P,* sampai tanda. Pipet berturut-turut 3,0; 9,0 dan 15,0 ml larutan ini ke dalam tiga labu tentukur 100-ml yang berbeda, encerkan masing-masing dengan *asam nitrat encer P* sampai tanda. Larutan baku ini berturut-turut mengandung tembaga 1,5; 4,5 dan 7,5 µg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 75 mg zat, larutkan dalam 10,0 ml *asam nitrat encer P.*

*Prosedur* Lakukan seperti yang tertera pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191>. Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang emisi 324,8 nm dengan spektrofotometer serapan atom yang sesuai; yang dilengkapi dengan lampu *"hollow cathode"* tembaga dan nyala udara asetilena menggunakan *asam nitrat encer P* sebagai blangko. Buat kurva kalibrasi serapan *Larutan baku* terhadap kadar tembaga dalam µg per ml. Dari kurva yang diperoleh hitung kadar tembaga, *C*, dalam µg per ml *Larutan uji.* Hitung persentase tembaga dalam serbuk yang digunakan, dengan rumus:

$$\frac{C}{W}$$

*W* adalah bobot dalam mg zat uji yang digunakan.

**Kandungan bleomisin** Kandungan bleomisin $A_2$ adalah antara 55% dan 70%; bleomisin $B_2$ adalah antara 25% dan 32%; bleomisin $B_4$ tidak lebih dari 1%; dan persentase campuran bleomisin $A_2$ dan bleomisin $B_2$ tidak kurang dari 90%. Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Fase gerak* Timbang saksama 960 mg *natrium 1-pentanasulfonat P,* larutkan dalam 1000 ml *asam asetat 0,08 N* yang telah diawaudarakan, atur pH hingga 4,3 dengan penambahan *amonium hidroksida P,*saring dan awudarakan *[Catatan Untuk memperoleh kromatogram yang memuaskan, dapat ditambahkan 1,86 g dinatrium edetat].* Gunakan gradien linier dari 10% sampai 40% *metanol P* dalam campuran larutan di atas dengan waktu pencampuran gradien 60 menit dan biarkan kromatografi berlanjut dengan campuran terakhir selama 20 menit atau hingga dimetil bleomisin $A_2$ terelusi.

*Larutan uji* Larutkan sejumlah zat dalam air yang telah diawaudarakan hingga kadar lebih kurang 2,5 unit per ml Bleomisin. Simpan larutan ini dalam lemari pendingin sebelum digunakan.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom baja tahan karat 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1.* Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit.

*Prosedur* Suntikkan lebih kurang 10 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak. Urutan elusi adalah asam bleomisinat, bleomisin $A_2$ (puncak utama), bleomisin $A_5$, bleomisin $B_2$ (puncak utama), bleomisin $B_4$ dan dimetil bleomisin $A_2$. Hitung persentase dari bleomisin $A_2$, bleomisin $B_2$ dan bleomisin $B_4$ dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_f}{r_t}\right)$$

$r_f$ adalah respons puncak bleomisin yang ditentukan dan $r_t$ adalah jumlah respons semua puncak.

**Syarat lain** Jika pada etiket dinyatakan bleomisin sulfat adalah steril, harus memenuhi persyaratan *Sterilitas dan Endotoksin bakteri* seperti yang tertera pada *Bleomisin untuk Injeksi.* Jika pada etiket dinyatakan bleomisin sulfat harus diproses lebih lanjut untuk penyiapan sediaan injeksi harus memenuhi syarat *Endotoksin bakteri* seperti yang tertera pada *Bleomisin untuk Injeksi.*

**Penetapan kadar**

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah zat uji, larutkan dalam *dapar nomor 16* dan encerkan secara kuantitatif dengan *dapar nomor 16* hingga diperoleh larutan dengan kadar yang sesuai.

*Prosedur* Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131> menggunakan sejumlah volume *Larutan uji* yang diukur saksama, encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *dapar nomor 16* hingga diperoleh *Enceran larutan uji* dengan kadar yang diperkirakan sama dengan aras dosis tengah baku.

**Wadah dan penyimpanan** Simpan dalam wadah tertutup rapat.

**Penandaan** Jika Bleomisin sulfat digunakan untuk penyiapan sediaan injeksi, pada etiket harus dinyatakan steril atau harus melalui proses pembuatan sediaan injeksi. ▪

***Perubahan monografi:***

▪ **BLEOMICINUM PRO INJECTIONE**
**Bleomisin untuk Injeksi**

Judul terdahulu: Bleomicini Sulfas Sterilis

Bleomisin untuk injeksi mengandung bleomisin sulfat setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% bleomisin dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Bleomisin Sulfat BPFI;* Sebelum digunakan keringkan dalam desikator berisi *fosfor pentoksida P* dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu ruang selama 3 jam. Simpan dalam lemari pembeku, terlindung cahaya dan biarkan mencapai suhu ruang sebelum dibuka, sangat higroskopis. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

**Larutan terkonstitusi** Pada saat digunakan memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti yang tertera pada *Injectiones.*

**Endotoksin bakteri** <201> Tidak lebih dari 10,0 unit Endotoksin FI per unit Bleomisin.

**Sterilitas** <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti yang tertera pada *Uji sterilitas.*

**Air** <1031> *Metode I C* Tidak lebih dari 6,0%; siapkan zat untuk uji berikut: Gunakan jarum suntik kering untuk menyuntikkan 4 ml metanol anhidrat melalui septum dari 2 wadah yang telah ditara berurutan, dan kocok sampai larut. Gunakan jarum suntik yang sama, aspirasi isi dari dua wadah, pindahkan ke dalam labu titrasi, dan titrasi. Lakukan penetapan blangko pada 8 ml metanol anhidrat. Tetapkan berat wadah kosong, dan hitung persentase air.

**Syarat lain** Memenuhi syarat uji *Identifikasi*, *pH*, *Tembaga*, dan *Kandungan bleomisin* seperti yang tertera pada *Bleomisin Sulfat*. Juga memenuhi syarat *Keseragaman Sediaan* <911> dan *Penandaan* seperti yang tertera pada *Injectiones*.

**Penetapan kadar**

*Larutan uji* Konstitusikan isi wadah seperti yang tertera pada etiket. Keluarkan seluruh isi menggunakan alat suntik jarum hipodermik yang sesuai dan encerkan secara kuantitatif dengan *dapar nomor 16* hingga diperoleh larutan dengan kadar yang sesuai.

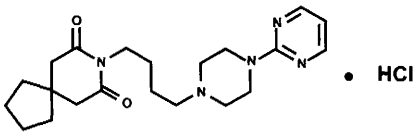
*Prosedur* Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131> menggunakan sejumlah volume *Larutan uji* yang diukur saksama, encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *dapar nomor 16* hingga diperoleh *Enceran larutan uji* dengan kadar yang diperkirakan sama dengan aras dosis tengah baku.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam *Wadah untuk padatan steril* seperti yang tertera pada *Injectiones*.■

***Tambahan monografi:***

## ▪BUSPIRONI HIDROCHLORIDUM

**Buspiron Hidroklorida**



*N-[4-[4-(2-Pirimidinil)-1-piperazinil]butil]-1,1-siklopentanadiasetamida monohidroklorida* [33386-08-2]

$C_{21}H_{31}N_5O_2.HCl$ BM 421,96

Buspiron hidroklorida mengandung tidak kurang dari 97,5% dan tidak lebih dari 102,5% $C_{21}H_{31}N_5O_2.HCl$.

**Pemerian** Serbuk hablur berwarna putih.

**Kelarutan** Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam metanol dan dalam metilen klorida; agak mudah larut dalam etanol dan dalam asetonitril; sangat sukar larut dalam etil asetat; praktis tidak larut dalam heksan.

**Baku pembanding** *Buspiron Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Setelah dibuka simpan dalam desikator. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin dan terlindung dari cahaya.

**Identifikasi**

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

B. Waktu retensi relatif puncak utama kromatogram *Larutan uji* sama dengan *Larutan baku* seperti pada *Penetapan kadar*.

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

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

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

**Kandungan klorida** Antara 8,0% dan 8,8%; lakukan penetapan dengan cara sebagai berikut: timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, larutkan dalam 20 ml air, tambahkan 3 ml *asam nitrat P* dan 20,0 ml *perak nitrat 0,1 N LV*, didihkan perlahan selama lebih kurang 5 menit. Saring dan bilas labu dengan air beberapa kali hingga volume air pembilas lebih kurang 80 ml, bagi dalam jumlah kecil dan saring masing-masing bagian. Tambahkan 2 ml *besi (III) amonium sulfat P 8%*, sambil diaduk cepat, titrasi kelebihan perak nitrat dengan *amonium tiosianat 0,1 N LV* hingga warna coklat-merah pucat. Lakukan penetapan blangko dengan cara *Titrasi residual* seperti yang tertera pada *Titrimetri* <711>.

*1 ml perak nitrat 0,1 N setara dengan 3,545 mg klorida*

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

*Larutan dapar* Timbang 1,36 g *kalium fosfat monobasa P*, masukkan dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *natrium hidroksida P 10%* (b/v) dan saring.

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

*Larutan baku internal* Buat larutan persediaan propilparaben dalam *metanol P* dengan kadar 2,5 mg per ml. Encerkan 25,0 ml larutan persediaan dengan air hingga 500,0 ml.

*Larutan baku persediaan* Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Buspiron Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam 25 ml *asam klorida 1 N*, encerkan dengan air sampai tanda.

*Larutan baku* Pipet 10 ml *Larutan baku persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan air sampai tanda.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 25 ml *asam klorida 1 N*, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan air sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom baja tahan karat 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara buspiron hidroklorida dan baku internal tidak kurang dari 4; dan simpangan baku relatif yang ditetapkan dari respons puncak buspiron pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif propilparaben lebih kurang 0,55 dan buspiron hidroklorida 1,0. Hitung jumlah dalam mg, buspiron hidroklorida, $C_{21}H_{31}N_5O_2.HCl$, dengan rumus:

$$500C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Buspiron hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku;* $R_U$ dan $R_S$ berturut-turut adalah perbandingan respons puncak buspiron hidroklorida terhadap propilparaben *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

**Wadah dan penyimpanan** Simpan dalam wadah tidak tembus cahaya dan tertutup rapat, pada suhu ruang terkendali. ▪

***Tambahan monografi:***

## ▪BUSPIRONI HIDROCHLORIDI COMPRESSI
**Tablet Buspiron Hidroklorida**

Tablet Buspiron Hidroklorida mengandung buspiron hidroklorida, $C_{21}H_{31}N_5O_2.HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Buspiron Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Setelah dibuka simpan dalam desikator. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pendingin dan terlindung dari cahaya.

**Identifikasi**

A. Serbukkan 20 tablet, tambahkan 50 ml *kloroform P*, aduk selama 3 hingga 5 menit, saring ke dalam labu penguapan 250 ml. Uapkan larutan dengan suatu evaporator yang berputar pada pemanasan rendah hingga kering. Spektrum serapan inframerah residu yang diperoleh dari hasil pemurnian yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Buspiron Hidroklorida BPFI.*

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

**Disolusi** <1231>

*Media disolusi*: 500 ml *asam klorida 0,01N.*

*Alat tipe 2*: 50 rpm.

*Waktu:* 30 menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah $C_{21}H_{31}N_5O_2.HCl$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Buspiron Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 235 nm.

*Toleransi* Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{21}H_{31}N_5O_2.HCl$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

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

*Larutan dapar, Fase gerak, Larutan baku persediaan, Larutan baku internal, Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Buspiron hidroklorida*.

*Larutzan uji* Masukkan sejumlah tablet yang setara dengan zlebih kurang 100 mg buspiron hidroklorida, ke dalam labu tentukur 200-ml. Tambahkan 50 ml *asam klorida 1 N,* kocok selama 15 menit. Tambahkan lebih kurang 100 ml air, kocok selama 30 menit. Encerkan dengan air sampai tanda, dan saring, buang 20 ml filtrat pertama. Pipet 10 ml filtrat dan 10 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

*Prosedur* Lakukan penetapan menurut *Prosedur* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Buspiron hidroklorida*. Hitung jumlah dalam mg, buspiron hidroklorida, $C_{21}H_{31}N_5O_2.HCl$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

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

*L* adalah jumlah mg buspiron hidroklorida per tablet yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar buspiron hidroklorida dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; *C* adalah kadar *Buspiron Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; $R_U$ dan $R_S$ berturut-turut adalah perbandingan respons puncak buspiron hidroklorida terhadap propilparaben *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

**Wadah dan penyimpanan** Simpan dalam wadah tidak tembus cahaya dan tertutup rapat, pada suhu ruang terkendali.▪

***Tambahan monografi :***

▪ **CAPTOPRILI COMPRESSI**
**Tablet Kaptopril**

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

**Baku pembanding** *Kaptopril BPFI,* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Kaptopril Disulfida BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

**Identifikasi** Lakukan uji *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

*Larutan uji* Masukkan sejumlah serbuk tablet yang setara dengan lebih kurang 100 mg kaptopril ke dalam labu Erlenmeyer. Tambahkan 25 ml *metanol P*, aduk selama 30 menit menggunakan pengaduk magnetik dan sentrifus. Gunakan larutan jernih.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Kaptopril BPFI.* Larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 4 mg per ml.

*Volume penotolan* 50 µl dalam bentuk pita.

*Fase gerak* Campuran *toluen P-asam asetat glasial P- metanol P* (75:25:1).

*Prosedur* Lakukan seperti yang tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>. Tandai bercak pada kromatogram dengan menyemprotkan campuran yang dibuat segar dari 1 bagian volume *amonium hidroksida P* dan 6 bagian volume larutan *5,5-ditiobis (asam 2-nitrobenzoat) 0,04%* dalam *metanol P.* Harga $R_f$ bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

**Disolusi** <1321> *[Catatan Media disolusi diawaudarakan secara sempurna untuk mengurangi paparan udara terhadap kaptopril dan segera lakukan analisis].*

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

*Alat tipe 1: 50 rpm.*

*Waktu: 20 menit.*

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah kaptopril, $C_9H_{15}NO_3S$, yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji, 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.

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

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

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

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

*Larutan kesesuaian sistem* Timbang saksama sejumlah *Kaptopril BPFI* dan *Kaptopril Disulfida BPFI,* larutkan dalam *Fase gerak,* hingga kadar masing-masing lebih kurang 1 mg dan 0,05 mg per ml.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Kaptopril Disulfida BPFI,* larutkan dalam *Fase gerak* dan jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,05 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 25 mg kaptopril, masukkan dalam tabung sentrifuga yang sesuai. Tambahkan 25,0 ml *Fase gerak*, sonikasi selama 15 menit dan sentrifus. Gunakan beningan sebagai *Larutan uji.*

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan kandungan hidrokarbon lebih kurang 15%. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan *Larutan baku,* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif kaptopril dan kaptopril disulfida berturut-turut lebih kurang 0,5 dan 1,0; resolusi, *R,* antara kaptopril dan kaptopril disulfida dalam *Larutan kesesuaian sistem* tidak kurang dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang *Larutan baku* tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak utama. Hitung persentase kaptopril disulfida dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

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

*C* adalah kadar *Kaptopril Disulfida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku; W* adalah jumlah mg kaptopril dalam serbuk tablet yang digunakan untuk *Larutan uji* berdasarkan jumlah per tablet yang tertera pada etiket; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak kaptopril disulfida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Penetapan kadar** *[Catatan Lindungi larutan dari paparan udara. Gunakan dalam waktu 8 jam setelah pembuatan]* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

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

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

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

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan kandungan hidrokarbon lebih kurang 15%. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif kaptopril dan kaptopril disulfida berturut-turut adalah 0,5 dan 1,0; resolusi, *R*, antara kaptopril dan kaptopril disulfida tidak kurang dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak kurang dari 2,0%.

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

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

*L* adalah jumlah mg kaptopril dalam tiap tablet yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar kaptopril dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah per tablet yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; *C* adalah kadar *Kaptopril BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku;* $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak kaptopril dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat.

## CARBAMAZEPINI COMPRESSI
## Tablet Karbamazepin

***Perubahan:***

**Baku pembanding** *Karbamazepin BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

***Perubahan:***

**Disolusi** <1231>

UNTUK TABLET KUNYAH 100 mg

UJI 1 Jika memenuhi Uji ini, cantumkan pada etiket.

*Media disolusi:* 900 ml air yang mengandung *natrium lauril sulfat P* 1%.

*Alat tipe 2:* 75 rpm.

*Waktu :* 60 menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah karbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*; dan serapan larutan baku *Karbamazepin BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 288 nm.

*[Catatan Dapat digunakan sejumlah metanol P tidak lebih dari 1% dari jumlah volume akhir Larutan baku untuk melarutkan karbamazepin].*

*Toleransi* Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{15}H_{12}N_2O$ dari jumlah yang tertera pada etiket. Gunakan *Tabel Penerimaan* seperti yang tertera pada *Uji Disolusi* <1231>, dengan pengecualian berikut: pada $S_2$ tidak satu unit pun yang lebih kecil dari Q -5%; pada $S_3$ tidak satu unit pun yang lebih kecil dari Q -10%; dan tidak lebih dari 2 dari 24 unit sediaan yang lebih kecil dari Q -5%.

UNTUK TABLET 200 MG

UJI 2 Jika memenuhi uji ini, cantumkan pada etiket.

*Media disolusi, Alat dan Prosedur* Lakukan seperti yang tertera pada UJI 1.

*Waktu dan Toleransi* Dalam waktu 15 menit, harus larut antara 45% dan 75%; dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{15}H_{12}N_2O$ dari jumlah yang tertera pada etiket. Gunakan *Tabel Penerimaan 1* seperti yang tertera pada *Pelepasan Obat* <961> dengan pengecualian berikut: untuk waktu 15 menit, pada *L2* tidak satu unit pun yang lebih dari 5% dari jumlah yang tertera pada etiket di luar tiap rentang penerimaan yang dinyatakan; pada *L3*, tidak satu unit pun lebih dari 10% dari jumlah yang tertera pada etiket di luar tiap rentang penerimaan yang dinyatakan; dan tidak lebih dari 2 dari 24 unit sediaan yang lebih dari 5% dari jumlah yang tertera pada etiket di luar tiap rentang penerimaan yang dinyatakan. Untuk waktu 60 menit pada *L2* tidak satu unit pun yang lebih kecil dari Q -5%; pada *L3* tidak satu unit pun yang lebih kecil dari Q -10%; dan tidak lebih dari 2 dari 24 unit sediaan yang lebih kecil dari Q -5%.

UJI 3 Jika memenuhi uji ini, cantumkan pada etiket.

*Media disolusi, Alat* dan *Prosedur* Lakukan seperti yang tertera pada UJI 1.

*Waktu* dan *Toleransi* Dalam waktu 15 menit, harus larut antara 60% dan 85%; dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{15}H_{12}N_2O$ dari jumlah yang tertera pada etiket. Gunakan *Tabel Penerimaan 1* seperti yang tertera pada *Pelepasan Obat* <961> dengan pengecualian berikut: untuk waktu 15 menit, pada *L2* tidak satu unit pun yang lebih dari 5% dari jumlah yang tertera pada etiket di luar tiap rentang penerimaan yang dinyatakan; pada *L3* tidak satu unit pun lebih dari 10% dari jumlah yang tertera pada etiket di luar tiap rentang penerimaan yang dinyatakan; dan tidak lebih dari 2 dari 24 unit sediaan yang lebih dari 5% dari jumlah yang tertera pada etiket di luar tiap rentang penerimaan yang dinyatakan. Untuk waktu 60 menit pada *L2* tidak satu unit pun yang lebih kecil dari Q -5%; pada *L3* tidak satu unit pun yang lebih kecil dari Q -10%; dan tidak lebih dari 2 dari 24 unit sediaan yang lebih kecil dari Q -5%. ▪

***Perubahan:***

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

▪*Fase gerak* Buat campuran 1000 ml dari air-*metanol P-tetrahidrofuran P* (85:12:3) tambahkan 0,22 ml *asam format P*, campur, tambahkan 0,5 ml *trietilamina P* dan campur. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan kesesuaian sistem* Larutkan sejumlah tertentu *Karbamazepin BPFI* dan 10,11-dihidrokarbamazepin dalam *metanol P*, jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *metanol P* hingga diperoleh kadar berturut-turut 0,1 dan 0,5 mg per ml. Pipet 5 ml larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan campuran *metanol P*-air (1:1) sampai tanda.

*Larutan baku* Larutkan sejumlah *Karbamazepin BPFI* dalam *metanol P* dan encerkan secara kuantitatif dengan *metanol P* hingga diperoleh kadar lebih kurang 2 mg per ml. Pipet 5 ml larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan campuran *metanol P*-air (1:1) sampai tanda.

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg karbamazepin, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 40 ml *metanol P*, sonikasi selama lebih kurang 15 menit. Biarkan dingin sampai suhu ruang, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, campur dan saring, buang 10 ml filtrat pertama. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan campuran *metanol P*-air (1:1) sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L10*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan kesesuaian sistem*, dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara 10, 11-dihidrokarbamazepin dan karbamazepin dalam *Larutan kesesuaian sistem* tidak kurang dari 1,70 dan simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 2%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, karbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

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

*C* adalah kadar *Karbamazepin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*. ▪

***Perubahan:***

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat, sebaiknya dari kaca. ▪ Cantumkan pada etiket "Simpan di tempat kering. Hindarkan dari kelembaban". ▪

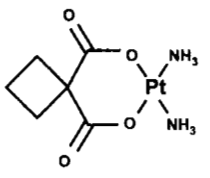
***Tambahan persyaratan:***

▪ **Penandaan** Mencantumkan uji disolusi sesuai jenis tablet. ▪

***Tambahan monografi:***

▪**CARBOPLATINUM**

**Karboplatin**




*cis-Diamina(1,1-siklobutanadikarboksilato)platinum*
[41575-94-4]

$C_6H_{12}N_2O_4Pt$ BM 371,25

Karboplatin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% karboplatin, $C_6H_{12}N_2O_4Pt$, dihitung terhadap zat anhidrat.

*Perhatian Hati-hati dalam menangani Karboplatin karena bersifat karsinogenik.*

**Pemerian** Serbuk hablur; tidak berwarna; melebur pada suhu $200^0$ dengan peruraian.

**Kelarutan** Agak sukar larut dalam air, sangat sukar larut dalam aseton dan etanol.

**Baku pembanding** *Karboplatin BPFI,* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan dalam lemari pendingin.

**Identifikasi** Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Karboplatin BPFI.*

**Sifat hablur** <1091> Memenuhi syarat.

**pH**<1071> Antara 5,0 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam air lebih kurang 10 mg per ml.

**Air** <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,5%, gunakan *formamida P* sebagai pelarut.

**Transmitan** Tidak kurang dari 97%. Timbang saksama lebih kurang 100 mg karboplatin, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dalam 6 ml air, encerkan dengan air sampai tanda. Ukur persen transmitan menggunakan sel 1-cm pada panjang gelombang 440 nm, dengan air sebagai blangko.

**Bahan tidak larut air** Tidak lebih dari 0,5%. Timbang saksama lebih kurang 1 g karboplatin, masukkan ke dalam gelas piala 150 ml. Tambahkan 100 ml air, aduk dengan batang pengaduk selama 30 menit. Dengan bantuan penghisap, saring melalui penyaring krus yang telah ditara. Bilas gelas piala dengan air, dan pindahkan bilasan ke dalam krus. Keringkan krus pada suhu $130\pm10^o$ hingga bobot tetap.

**Batas asam 1,1-siklobutanakarboksilat** Tidak lebih dari 0,5%.

*Pereaksi A* Larutkan 8,5 g *tetrabutilamonium hidrogen sulfat P* dalam 80 ml air. Tambahkan 3,4 ml *asam fosfat P*, dan atur pH hingga 7,55 dengan penambahan *natrium hidroksida 10 N.*

*Fase gerak* Tambahkan 20 ml *Pereaksi A* ke dalam campuran 880 ml air dan 100 ml *asetonitril P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku asam 1,1-siklobutanakarboksilat* Timbang saksama sejumlah asam 1,1-siklobutanakarboksilat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

*Larutan kesesuaian sistem* Campur 1,0 ml *Larutan baku asam 1,1-siklobutanakarboksilat* dengan 1,0 ml *Larutan baku* yang dibuat seperti pada *Penetapan kadar.*

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

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,0 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi dengan injeksi berulang (lebih kurang 100 µl) *Larutan kesesuaian sistem,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak: waktu retensi relatif lebih kurang 0,65 untuk karboplatin dan 1,0 untuk asam 1,1-siklobutanakarboksilat; efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak asam 1,1-siklobutanakarboksilat tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis; resolusi, *R,* antara puncak karboplatin dan asam 1,1-siklobutanakarboksilat tidak kurang dari 2,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama asam 1,1-siklobutana karboksilat. Hitung persentase asam 1,1-siklobutana karboksilat dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$5\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar asam 1,1-siklobutanakarboksilat dalam µg per ml *Larutan baku; W* adalah bobot karboplatin dalam mg, dalam *Larutan uji,* $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak asam 1,1-siklobutanakarboksilat *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Kemurnian kromatografi** Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,25%, dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

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

*Larutan baku* Encerkan dengan air secara kuantitatif sejumlah volume *Larutan baku* yang tertera pada *Penetapan kadar,* hingga diperoleh larutan dengan kadar *Karboplatin BPFI* lebih kurang 2,5 µg per ml.

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

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Jumlah respons puncak, tidak termasuk respons karboplatin dan asam 1,1-siklobutanakarboksilat dari *Larutan uji,* tidak lebih dari dua kali respons karboplatin dari *Larutan baku,* dan tidak satupun respons puncak lebih besar dari puncak karboplatin *Larutan baku.*

**Kandungan platina** Antara 52,0% dan 53,0%, dihitung terhadap zat anhidrat.

*[Catatan Cuci semua alat gelas dengan asam nitrat dan bilas dengan air untuk mencegah terjadinya lapisan cermin dari endapan platina].* Timbang saksama lebih kurang 0,25 g karboplatin, masukkan ke dalam gelas piala 600 ml. Tambahkan 400 ml air, larutkan perlahan-lahan dengan pemanasan hingga hampir mendekati titik didih, sambil sering diaduk dengan batang pengaduk kaca. Lakukan seperti yang tertera pada uji untuk *Kandungan platina* pada *Sisplatin,* dimulai dari "Jika sudah larut sempurna".

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

*Fase gerak* Buat campuran *asetonitril P*–air (87:13), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Karboplatin BPFI* larutkan dalam air dan encerkan dengan air secara kuantitatif hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml *[Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 2 jam].*

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. *[Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 2 jam].*

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4,0 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L8.* Laju alir lebih kurang 2,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, *k',* tidak kurang dari 3,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 2500 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 2,5, dan simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 1,2%.

*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, karboplatin, $C_6H_{12}N_2O_4Pt$, dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

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

*C* adalah kadar *Karboplatin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku,* $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.▪

***Tambahan monografi :***

## ▪CARBOPLATINI PRO INJECTIONE

**Karboplatin untuk Injeksi**

Karboplatin untuk Injeksi adalah campuran steril karboplatin dan manitol terliofilisasi, mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% $C_6H_{12}N_2O_4Pt$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

*Perhatian: Hati-hati dalam menangani karboplatin karena bersifat karsinogenik.*

**Baku pembanding** *Karboplatin BPFI,* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan dalam lemari pendingin. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.▪

**Larutan konstitusi** Pada saat pemakaian, larutan terkonstitusi yang disiapkan dari Karboplatin untuk Injeksi memenuhi syarat *Larutan konstitusi* seperti yang tertera pada *Injectiones.*

**Identifikasi**

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

*Penampak bercak* Tambahkan 5,6 g timah (II) klorida ke dalam 10 ml *asam klorida P,* dan aduk selama 5 menit. *[Catatan Tidak perlu semua padatan larut].* Tambahkan 90 ml air dan 1 g *kalium iodida P,* dan aduk. Larutan dibuat segar setiap hari.

*Larutan baku* Buat larutan baku dalam air yang mengandung *Karboplatin BPFI* 10 mg per ml.

*Larutan uji* Larutkan dengan air seluruh isi dari satu wadah sampai diperoleh karboplatin 10 mg per ml.

*Prosedur* Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang dilapisi kertas saring dan telah dijenuhkan dengan campuran *aseton P*-air (80:20) selama 2 jam, hingga pelarut merambat lebih kurang 10 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap, keringkan di udara pada suhu ruang selama 2 jam. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak,* panaskan pada suhu 110° selama 10 menit: harga *Rf* dan warna bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku.*

**Sterilitas** <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti yang tertera pada *Uji Sterilitas.*

**Endotoksin bakteri** <201> Tidak lebih dari 0,54 unit Endotoksin FI per mg karboplatin.

**pH** <1071> Antara 5,0 dan 7,0; lakukan penetapan pada larutan terkonstitusi seperti yang tertera pada etiket, gunakan *Air steril untuk injeksi.*

**Air** <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 3,0%. Lakukan seperti yang tertera pada *Air* dalam *Sisplatin untuk injeksi.*

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

**Batas asam 1,1-siklobutanakarboksilat** Tidak lebih dari 1,0. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi*<931>.

*Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Batas asam 1,1-siklobutanakarboksilat* dalam karboplatin.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah asam 1,1-siklobutanakarboksilat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

*Larutan uji* Larutkan secara kuantitatif isi satu wadah dalam *Fase gerak* hingga diperoleh larutan dengan kadar karboplatin 1 mg per ml. *[Catatan Selesaikan analisis larutan secara kromatografi dalam waktu 2 jam].*

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak asam 1,1-siklobutanakarboksilat. Hitung persentase asam 1,1-siklobutanakarboksilat dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

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

*C* adalah kadar asam 1,1-siklobutanakarboksilat dalam mg per ml *Larutan baku; V* adalah volume injeksi terkonstitusi, dalam ml; *L* adalah jumlah karboplatin tiap wadah, dalam mg, yang tertera pada etiket, $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak asam 1,1-siklobutanakarboksilat yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

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

*Fase gerak, Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Karboplatin.*

*Larutan uji* Larutkan secara kuantitatif isi satu wadah dalam air hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 1 mg per ml. *[Catatan Selesaikan analisis larutan secara kromatografi dalam waktu 2 jam].*

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, karboplatin, $C_6H_{12}N_2O_4Pt$, dalam bagian *Karboplatin untuk injeksi* dengan rumus:

$$CV\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Karboplatin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku; V* adalah volume injeksi terkonstitusi dalam ml; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah untuk *Padatan steril* seperti yang tertera pada *Injectiones*, terlindung dari cahaya. ■

## CARISOPRODOLI COMPRESSI
## Tablet Karisoprodol

***Perubahan:***

**Baku pembanding** *Karisoprodol BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara selama 3 jam pada suhu 60° sebelum digunakan. ▪Simpan dalam wadah tertutup rapat.▪

***Tambahan persyaratan:***

**Disolusi** <1231>

*Media disolusi:* 900 ml *dapar fosfat 0,05M pH 6,9* yang mengandung 5 unit α-amilase per ml *[Catatan Larutan dibuat baru dan biarkan Media disolusi setimbang pada 37° selama tidak lebih dari 1 jam sebelum uji disolusi dimulai].*

*Alat tipe 2*: 75 rpm.

*Waktu*: 60 menit.

Lakukan penetapan jumlah karisoprodol terlarut menggunakan metode berikut:

Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>, *Fase gerak, Larutan resolusi* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar.*

*Larutan baku [Catatan Volume asetonitril P yang digunakan untuk melarutkan karisoprodol tidak lebih dari 2% total volume akhir larutan]* . Timbang saksama sejumlah *Karisoprodol BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml.

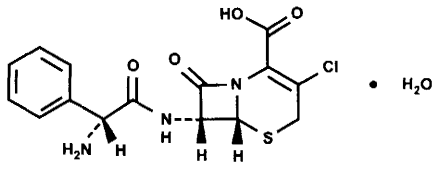
*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 150 µl) *Larutan baku* dan filtrat *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah $C_{12}H_{24}N_2O_4$ terlarut.

*Toleransi* Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{12}H_{24}N_2O_4$ dari jumlah yang tertera pada etiket. ■

***Tambahan monografi :***

■**CEFACHLORUM**

**Sefaklor**



*Asam 3-kloro-7D -(2-fenilglisinamido-3-sefem-4 karboksilat monohidrat.* [70356-03-5]

| | |
|---|---|
| $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S.H_2O$ | BM 385,82 |
| Anhidrat [53994-73-3] | BM 367,81 |

Sefaklor mempunyai potensi tidak kurang dari 950 µg dan tidak lebih dari 1020 µg $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$ per mg, dihitung sebagai zat anhidrat.

**Pemerian** Serbuk hablur putih hingga hampir putih.

**Kelarutan** Sukar larut dalam air; praktis tidak larut dalam metanol, dalam kloroform dan dalam benzen.

**Baku pembanding** *Sefaklor BPFI* tidak boleh dikeringkan. Untuk penetapan kuantitatif lakukan penetapan kadar air dalam persentase (W) secara titrimetri pada saat akan digunakan. Jika dalam perhitungan rumus memerlukan faktor koreksi gunakan P = 1000–10 W. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan dalam lemari pendingin. *Isomer Delta -3- Sefaklor BPFI* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan dalam lemari pembeku.

**Identifikasi**

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

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

**Sifat hablur** <1091> Memenuhi syarat.

**pH** <1071> Antara 3,0 dan 4,5; lakukan penetapan menggunakan suspensi dalam air dengan kadar 25 mg per ml.

**Air**<1031> *Metode I* Antara 3,0% dan 6,5%.

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

*Pelarut* Larutkan 2,4 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 1000 ml air, atur pH hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P.*

*Larutan blangko* Gunakan *Pelarut.*

*Larutan A* Larutkan 6,9 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 1000 ml air, atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam fosfat P.*

*Larutan B* Siapkan campuran *Larutan A* dan *asetonitril P* (550:450), awaudarakan tidak lebih dari 2 menit.

*Fase gerak* Gunakan campuran *Larutan A* dan *B* seperti tertera pada *Sistem kromatografi.* Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. [*Catatan Kurangi jumlah asetonitril untuk meningkatkan waktu retensi sefaklor dan meningkatkan resolusi antara isomer 3-delta dan sefaklor*].

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Sefaklor BPFI,* larutkan dalam *Pelarut* hingga diperoleh larutan dengan kadar 0,05 mg per ml. Jika perlu sonikasi untuk melarutkan dan hindari pemanasan. [*Catatan Gunakan larutan pada hari pembuatan*].

*Larutan kesesuaian sistem* Larutkan sejumlah *Sefaklor BPFI, Isomer Delta-3 Sefaklor BPFI* dalam *Larutan baku* hingga diperoleh larutan dengan kadar 0,05 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama dua kali masing – masing lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam dua labu tentukur 10-ml, encerkan masing – masing dengan pelarut sampai tanda. Jika perlu sonikasi untuk melarutkan dan hindari pemanasan. *[Catatan Gunakan Larutan uji dalam waktu 2 jam jika disimpan pada suhu ruang atau 20 jam jika disimpan dalam lemari pendingin].*

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931> Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1.* Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi yang diatur sebagai berikut:

| Waktu (menit) | Larutan A (%) | Larutan B (%) | Elusi |
|---|---|---|---|
| 0 | 95 | 5 | kesetimbangan |
| 0 - 30 | 95 → 75 | 5 → 25 | gradien linier |
| 30 - 45 | 75 → 0 | 25 → 100 | gradien linier |
| 45 - 55 | 0 | 100 | isokratik |
| 55 - 60 | 0 → 95 | 100 → 5 | menuju komposisi |
| 60 - 70 | 95 | 5 | awal kesetimbangan semula |

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi puncak sefaklor antara 23 dan 29 menit; resolusi, *R*, antara sefaklor dan isomer 3-delta sefaklor tidak kurang dari 2,0; dan faktor ikutan dari puncak sefaklor tidak lebih dari 1,2. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan blangko* seperti tertera pada *Prosedur*. Tetapkan puncak lain selain puncak utama dalam kromatogram *Larutan baku* dan abaikan semua puncak yang sesuai pada kromatogram *Larutan uji*. *[Catatan Pastikan tiap puncak lain selain puncak utama yang diamati bukan merupakan hawaan dari penyuntikkan sebelumnya].*

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan ke dua *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis sefaklor dengan rumus:

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

C adalah kadar *Sefaklor BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi *Sefaklor BPFI* dalam µg per mg; *W* adalah bobot sefaklor, dalam mg, yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; $r_i$ adalah respons puncak masing – masing senyawa sejenis dalam *Larutan uji* dan $r_s$ adalah respons puncak sefaklor dalam *Larutan baku*. Tetapkan nilai rata-rata dari masing-masing senyawa sejenis sefaklor. Masing-masing senyawa sejenis sefaklor tidak lebih dari 0,5% dan total senyawa sejenis sefaklor tidak lebih dari 2,0%. Batas senyawa sejenis sefaklor memenuhi syarat jika perbedaan mutlak antara dua penetapan total senyawa sejenis sefaklor tidak lebih dari 0,2%, atau perbedaan nilai dua rata-rata tidak lebih dari 10%.

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

*Fase gerak* Larutkan 1 g *natrium 1-pentanasulfonat P* dalam campuran 780 ml air dan 10 ml *trietilamina P*. Atur pH hingga 2,5 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P*, tambahkan 220 ml *metanol P*, campur. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama lebih kurang 15 mg *Sefaklor BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Jika perlu lakukan sonikasi untuk mendapatkan larutan yang sempurna, hindari pemanasan. *[Catatan Gunakan larutan baku dalam waktu 8 jam jika disimpan pada suhu ruang, atau 20 jam jika disimpan dalam lemari pendingin].*

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 15 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Jika perlu sonikasi hingga larut sempurna, hindari pemanasan. *[Catatan Gunakan Larutan uji dalam waktu 8 jam jika disimpan pada suhu ruang, atau 20 jam jika disimpan dalam lemari pendingin].*

*Larutan resolusi* Buat larutan dalam *Fase gerak* yang mengandung lebih kurang 0,3 mg zat dan 0,3 mg *Isomer 3-Delta Sefaklor BPFI* per ml.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 265 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 resolusi* dan rekam respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif sefaklor dan isomer 3-delta sefaklor berturut-turut 0,8 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak sefaklor dan isomer 3-delta sefaklor tidak kurang dari 2,5; faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung potensi dalam µg per mg, sefaklor, $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$, dalam tiap mg zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{W_s}{W_U}\right)(P)\left(\frac{r_U}{r_s}\right)$$

*Ws* adalah bobot dalam mg, *Sefaklor BPFI* yang digunakan dalam *Larutan baku;* $W_U$ adalah bobot dalam mg, sefaklor dalam *Larutan uji, P* adalah potensi *Sefaklor BPFI* dalam µg per mg; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak sefaklor dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Simpan dalam wadah tertutup rapat.▪

***Tambahan monografi:***

**▪ CEFACHLORI CAPSULAE**

**Kapsul Sefaklor**

Kapsul Sefaklor mengandung setara tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$ seperti yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Sefaklor BPFI* tidak boleh dikeringkan. Untuk penetapan kuantitatif lakukan penetapan kadar air dalam persentase (W) secara titrimetri pada saat akan digunakan. Jika dalam perhitungan rumus memerlukan faktor koreksi gunakan P = 1000 – 10 W. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan dalam lemari pendingin. *Isomer 3-Delta Sefaklor BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan dalam lemari pembeku.

**Identifikasi**
Campur isi dari satu kapsul dengan air hingga diperoleh kadar lebih kurang 2 mg sefaklor per ml, saring, filtrat menunjukkan reaksi *Identifikasi cara B* seperti yang tertera pada *Sefaklor*.

**Disolusi** <1231>
*Media disolusi*: 900 ml air.
*Alat tipe 2:* 50 rpm.
*Waktu:* 30 menit.
*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji, jika perlu encerkan dengan air dan serapan larutan baku *Sefaklor BPFI* dalam medium yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 264 nm.
*Toleransi* Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$.

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

**Air** <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 8,0%.

**Senyawa sejenis** Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.
*Pelarut, Larutan blangko, Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Senyawa sejenis* dalam *Sefaklor*.
*Larutan uji* 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. Gunakan *Larutan uji* dalam waktu 3 jam jika disimpan dalam suhu ruang atau 20 jam jika disimpan dalam lemari pendingin.
*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons semua puncak. Hitung dalam mg masing-masing senyawa sejenis dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

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

*C* adalah kadar *Sefaklor BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku; P* adalah potensi *Sefaklor BPFI* dalam µg per mg; $r_i$ adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis dalam *Larutan uji* dan $r_s$ adalah respons puncak sefaklor dalam *Larutan baku.* Masing-masing senyawa sejenis sefaklor tidak lebih dari 0,5%, dan total senyawa sejenis sefaklor tidak lebih dari 2,0% tidak termasuk puncak tambahan yang memberikan hasil kurang dari 0,1%.

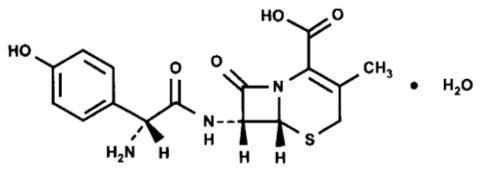
**Penetapan kadar** Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.
*Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefaklor*.
*Larutan uji* Timbang saksama isi tidak kurang dari 20 kapsul, dan timbang saksama sejumlah serbuk 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 untuk melarutkan dan saring.
*Prosedur* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefaklor*. Hitung dalam mg, sefaklor, $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$, dalam bagian serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$5W_S\left(\frac{P}{1000}\right)\left(\frac{r_U}{r_s}\right)$$

*Ws* adalah bobot dalam mg *Sefaklor BPFI* dalam *Larutan baku; P* adalah potensi *Sefaklor BPFI* dalam µg per mg; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak sefaklor dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat.■

***Tambahan monografi:***
**CEFADROXILUM**
**Sefadroksil**




*Asam (6R,7R)-7[(R)-2-amino-2-(p-hidroksifenil) asetamido]-3-metil)-8-okso-5-tia-1-azabisiklo [4.2.0]ok-2-en-2-karboksilat monohidrat* [66592-87-8]

| | |
|---|---|
| $C_{16}H_{17}N_3O_5S.H_2O$ | BM 381,40 |
| Hemihidrat [119922-85-9] | BM 372,39 |
| Anhidrat [50370-12-2] | BM 363,40 |

Sefadroksil mempunyai potensi setara tidak kurang dari 950 µg dan tidak lebih dari 1050 µg $C_{16}H_{17}N_3O_5S$ per mg, dihitung terhadap zat anhidrat.

**Pemerian** Serbuk hablur; putih atau hampir putih.

**Kelarutan** Sukar larut dalam air; praktis tidak larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter.

**Baku pembanding** *Sefadroksil BPFI*; merupakan bentuk monohidrat. Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan di tempat dingin.

**Identifikasi**

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

B. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931 >. Masukkan lempeng kromatografi yang dilapisi silika gel bebas pengikat setebal 0,25 mm dalam bejana kromatografi yang mengandung campuran *n-heksan P - tetradekan P* (95:5) hingga kedalaman lebih kurang 1 cm, biarkan pelarut merambat setinggi lempeng. Angkat lempeng dan biarkan pelarut menguap. Pada lempeng ini totolkan masing-masing 20 µl larutan dalam air yang mengandung (1) zat uji 2 mg per ml dan (2) *Sefadroksil BPFI* 2 mg per ml, biarkan mengering. Masukkan lempeng dalam bejana yang berisi fase gerak campuran *asam sitrat 0,1 M–natrium fosfat dibasa 0,1 M–ninhidrin P* dalam *aseton P* 1 dalam 15 (60:40:1,5), biarkan fase gerak merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambatan, biarkan kering di udara. Semprot lempeng dengan *ninhidrin P* dalam *etanol dehidrat P* 1 dalam 500 *[Catatan Hindarkan larutan dari cahaya]*. Keringkan pada suhu 110° selama 10 menit, amati kromatogram; harga *Rf* bercak utama yang diperoleh dari larutan (1) sesuai dengan bercak utama larutan (2).

**Rotasi jenis** <1081> Antara +165,0° dan +178,0°; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam air 10 mg per ml.

**Sifat hablur** <1091> Memenuhi syarat.

**pH** <1071> Antara 4,0 dan 6,0; lakukan penetapan dalam suspensi yang mengandung 50 mg per ml.

**Air** <1031> *Metode I* Antara 4,2% dan 6,0%, kecuali pada etiket dinyatakan dalam bentuk hemihidrat antara 2,4% dan 4,5%.

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

*Pelarut* Buat campuran *etanol P*-air-*asam klorida 2,4 N* (75:22:3).

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah zat uji, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar 25 mg per ml.

*Larutan baku 1* Encerkan 1,0 ml *Larutan uji* dengan *Pelarut* hingga 100 ml, campur.

*Larutan baku 2* Timbang saksama sejumlah asam 7-aminodesasetoksisefalosporanat dan D-α-4-hidroksifenil glisin, larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar masing-masing 0,25 mg per ml.

*Larutan baku 3* Timbang saksama D-α-4-hidroksifenil glisin, larutkan dengan *Pelarut* hingga kadar 0,25 mg per ml.

*Larutan resolusi* Campur 1,0 ml *Larutan uji* dan 1,0 ml *Larutan baku* 2.

*Fase gerak* Campuran *etil asetat P-etanol P*-air-*asam format P* (14:5:5:1).

*Prosedur* Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µl *Larutan uji, Larutan baku 1, Larutan baku 2, Larutan baku 3* dan 4 µl *Larutan resolusi* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak,* biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan lempeng kering. Amati kromatogram di bawah lampu UV gelombang pendek: adanya bercak sekunder yang diperoleh dari kromatogram *Larutan uji* yang sesuai dengan asam 7-aminodesasetoksisefalosporanat atau D-α-4-hidroksifenil glisin, intensitasnya tidak lebih dari bercak yang diperoleh dari *Larutan baku 2* (1,0%); adanya bercak lain selain dari bercak utama dan bercak yang sesuai dengan asam 7-amino desasetoksisefalosporanat atau D-α-4-hidroksifenil glisin, intensitasnya tidak lebih dari pada bercak utama dari kromatogram yang diperoleh dari *Larutan baku 1* (1,0%). Pada uji yang valid kromatogram yang diperoleh dari *Larutan resolusi* menunjukkan tiga bercak yang terpisah dengan jelas.

**Dimetilanilin** < 362> Memenuhi syarat.

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

*Dapar pH 5,0* Larutkan 13,6 g *kalium fosfat monobasa P* dalam air hingga 2000 ml. Atur pH hingga 5,0 dengan penambahan *kalium hidroksida 10 N* dan campur.

*Fase gerak* Buat campuran *Dapar pH 5,0–asetonitril P* (960:40) dan saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Penambahan kadar asetonitril P pada Fase gerak menurunkan waktu retensi sefadroksil dan pengurangan kadar asetonitril P pada Fase gerak meningkatkan waktu retensi sefadroksil].*

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Sefadroksil BPFI*, larutkan dalam *Dapar pH 5,0* hingga kadar lebih kurang 1,06 mg per ml. Larutan ini mengandung setara dengan sefadroksil lebih kurang 1000 µg per ml. Gunakan larutan ini pada hari pembuatan.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 212 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Dapar pH 5,0* sampai tanda, kocok secara mekanik selama 5 menit hingga larut. Gunakan larutan ini pada hari pembuatan.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, *k'*, antara 2,0 dan 3,5; efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 1800 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 2,2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg, sefadroksil, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, dalam tiap mg, zat uji yang digunakan, dengan rumus:

$$200\left(\frac{CE}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Sefadroksil BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *E* adalah kesetaraan sefadroksil dalam µg per mg *Sefadroksil BPFI*; *W* adalah bobot sefadroksil yang digunakan dalam mg; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak sefadroksil dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat. ■

***Tambahan monografi:***

## ▪CEFADROXILI CAPSULAE

### Kapsul Sefadroksil

Kapsul Sefadroksil mengandung sefadroksil, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Sefadroksil BPFI*; merupakan bentuk monohidrat. Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan di tempat dingin.

**Identifikasi** Campur isi dari satu kapsul dengan air hingga kadar sefadroksil lebih kurang 2 mg per ml, saring; filtrat menunjukkan reaksi *Identifikasi B* seperti yang tertera pada *Sefadroksil*.

**Disolusi** <1231>

*Media disolusi*: 900 ml air.

*Alat tipe 1*: 100 rpm.

*Waktu*: 30 menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{17}N_3O_5S$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat *Larutan uji*, jika perlu encerkan dengan air, dan *Larutan baku Sefadroksil BPFI* yang diketahui kadarnya dalam media yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 263 nm.

*Toleransi* Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

**Air** <1031> *Metode 1* Tidak lebih dari 7,0%.

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

*Dapar pH 5,0*, *Fase gerak*, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefadroksil*.

*Larutan uji* Timbang saksama isi tidak kurang dari 10 kapsul dan campur. Timbang saksama sejumlah serbuk kapsul setara dengan lebih kurang 200 mg sefadroksil, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Dapar pH 5,0* sampai tanda dan kocok secara mekanik selama 5 menit. Gunakan larutan pada hari pembuatan.

*Prosedur* Lakukan sesuai *Prosedur* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefadroksil*. Hitung jumlah dalam mg, sefadroksil, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$0{,}2CE\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Sefadroksil BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *E* adalah kesetaraan sefadroksil dalam µg per mg *Sefadroksil BPFI*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak sefadroksil dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat.

**Penandaan** Bila kapsul menggunakan bentuk hemihidrat, harus dicantumkan pada etiket. ■

***Tambahan monografi :***

**▪CEFADROXILI COMPRESSI**

**Tablet Sefadroksil**

Tablet Sefadroksil mengandung sefadroksil, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Sefadroksil BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Merupakan bentuk monohidrat. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan di tempat dingin.

**Identifikasi** Larutkan sejumlah serbuk tablet yang setara dengan lebih kurang 250 mg sefadroksil, dengan air hingga kadar sefadroksil lebih kurang 2 mg per ml, saring. Filtrat menunjukkan reaksi *Identifikasi B* dalam *Sefadroksil*.

**Disolusi** <1231>

*Media disolusi:* 900 ml air.

*Alat tipe 2:* 50 rpm.

*Waktu:* 30 menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat *Larutan uji*, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan *Larutan baku Sefadroksil BPFI* pada media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 263 nm.

*Toleransi* Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

**Air** <1031> *Metode 1* Tidak lebih dari 8,0%.

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

*Larutan dapar pH 5,0, Fase gerak, Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefadroksil*.

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 10 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 200 mg sefadroksil, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dan encerkan dengan *Larutan dapar pH 5,0* sampai tanda dan aduk secara mekanik selama lebih kurang 5 menit. Gunakan larutan ini pada hari pembuatan.

*Prosedur* Lakukan menurut *Prosedur* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefadroksil*. Hitung jumlah dalam mg, sefadroksil, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$0{,}2CE\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Sefadroksil BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *E* adalah kesetaraan sefadroksil dalam µg per mg *Sefadroksil BPFI*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak sefadroksil dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat.▪

***Tambahan monografi:***

**▪CEFADROXILUM PRO SUSPENSIONE ORALE**

**Sefadroksil untuk Suspensi Oral**

Sefadroksil untuk Suspensi Oral adalah campuran kering sefadroksil dengan satu atau lebih dapar, pewarna, pengencer dan penambah rasa yang sesuai. Mengandung sefadroksil, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Sefadroksil BPFI*; merupakan bentuk monohidrat. Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan di tempat dingin.

**Identifikasi** Konstitusikan satu wadah *Sefadroksil untuk Suspensi Oral* seperti yang tertera pada etiket. Campur sejumlah suspensi dengan air hingga kadar sefadroksil lebih kurang 2 mg per ml dan saring; filtrat menunjukkan reaksi *Identifikasi B* seperti yang tertera pada *Sefadroksil*.

**Keseragaman sediaan** <911> Memenuhi syarat.
UNTUK KEMASAN PADAT DALAM WADAH DOSIS TUNGGAL.

**Volume terpindahkan** <1261> Memenuhi syarat.

**pH** <1071> Antara 4,5 dan 6,0 dalam suspensi yang dikonstitusikan sesuai etiket.

**Air** <1031> *Metode 1* Tidak lebih dari 2,0%, kecuali etiket menyatakan mengandung sefadroksil 100 mg per ml setelah konstitusi, batas tidak lebih dari 3,0%.

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

*Dapar pH 5,0*, *Fase gerak, Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefadroksil*.

*Larutan uji* Konstitusikan isi wadah *Sefadroksil untuk Suspensi Oral* seperti yang tertera pada etiket. Ukur saksama sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 250 mg sefadroksil, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, encerkan dengan *Dapar pH 5,0* sampai tanda dan kocok secara mekanik selama 5 menit. Saring lebih kurang 25 ml larutan melalui penyaring dengan porositas 0,8 µm atau lebih halus, gunakan filtrat jernih sebagai *Larutan uji*. Gunakan larutan pada hari pembuatan.

*Prosedur* Lakukan sesuai *Prosedur* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefadroksil*. Hitung dalam mg, sefadroksil, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, dalam tiap ml suspensi oral yang digunakan dengan rumus:

$$0{,}25\left(\frac{CE}{V}\right)\left(\frac{r_U}{r_s}\right)$$

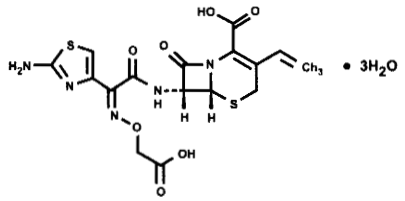
*C* adalah kadar *Sefadroksil BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *E* adalah kesetaraan sefadroksil dalam µg per mg *Sefadroksil BPFI*; *V* adalah volume Sefadroksil untuk Suspensi Oral yang digunakan dalam ml; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak sefadroksil dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat.

***Tambahan monografi:***

**CEFIXIMUM**

**Sefiksim**



*Asam (6R,7R)-7-[2-(2-amino-4-tiazolil) glioksilamido]-8-okso-3-vinil-5-tia-1-azabisiklo[4.2.0]okt-2-ena-2- karboksilat,7-(Z)-[O-(karboksimetil)oksima]trihidrat* [79350-37-1]

$C_{16}H_{15}N_5O_7S_2.3H_2O$ BM 507,50
Anhidrat BM 453,46

Sefiksim mengandung tidak kurang dari 950 µg dan tidak lebih dari 1030 µg, sefiksim, $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, per mg, dihitung berdasarkan zat anhidrat.

**Pemerian** Serbuk hablur putih hingga kuning muda.

**Kelarutan** Mudah larut dalam metanol; larut dalam propilen glikol; sukar larut dalam etanol, dalam aseton dan dalam gliserin; sangat sukar larut dalam larutan sorbitol 70% dan dalam oktanol; praktis tidak larut dalam eter, dalam etil asetat, dalam heksan dan dalam air.

**Baku pembanding** *Sefiksim BPFI* merupakan bentuk trihidrat dari sefiksim. Tidak boleh dikeringkan. Untuk keperluan kuantitatif lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada saat digunakan dan gunakan nilai 986 µg per mg sefiksim berdasarkan zat anhidrat. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

**Identifikasi** Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Sefiksim BPFI.* Lakukan penetapan dengan membuat spesimen uji sebagai berikut: buat larutan dengan menggerus 5 mg zat uji dalam 2 ml *metanol P*, uapkan dengan pemanasan perlahan hingga kering.

**Rotasi jenis** <1081> Antara -75° dan -88°.

*Larutan uji* Buat larutan 10 mg per ml dalam larutan natrium bikarbonat (2 dalam 100).

**Sifat hablur** <1091> Memenuhi syarat.

**pH** <1071> Antara 2,6 dan 4,1 dengan menggunakan larutan 0,7 mg per ml.

**Air** <1031> *Metode I* Antara 9,0% dan 12,0%.

**Kemurnian kromatografi** Tiap cemaran tidak lebih dari 1,0% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%.

*Larutan tetrabutilamonium hidroksida, Fase gerak, Larutan kalium fosfat monobasa, Dapar fosfat pH 7,0, Larutan resolusi* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar.*

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

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

*Prosedur* Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak. Hitung persentase tiap cemaran dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

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

*P* adalah potensi sefiksim dalam µg per mg yang dihitung dalam *Penetapan kadar; $r_i$* adalah respons puncak tiap cemaran dan $r_s$ adalah respons puncak sefiksim.

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

*Larutan tetrabutilamonium hidroksida* Encerkan 25 ml *Larutan tetrabutilamonium hidroksida 0,4 M* dengan air hingga 1000 ml, atur pH hingga 6,5 dengan penambahan *asam fosfat 1,5 M.*

*Fase gerak* Buat campuran *Larutan tetrabutilamonium hidroksida–asetonitril P* (3:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan kalium fosfat monobasa* Larutkan 6,8 g *kalium fosfat monobasa P* dalam air hingga 500 ml.

*Dapar fosfat pH 7,0* Larutkan 7,1 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dalam air hingga 500 ml. Atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *Larutan kalium fosfat monobasa.*

*Larutan resolusi* Buat larutan *Sefiksim BPFI* dalam air hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 1 mg per ml. Panaskan larutan ini pada 95° dalam tangas minyak selama 45 menit, dinginkan dan gunakan segera.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Sefiksim BPFI,* larutkan dalam *Dapar fosfat pH 7,0* hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 0,2 mg per ml. Gunakan segera.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 110 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dan encerkan dengan penambahan *Dapar fosfat pH 7,0* sampai tanda. Pindahkan 10,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan dengan *Dapar fosfat pH 7,0* sampai tanda. Gunakan segera.

*Sistem kromatografi* Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 12,5 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 4 µm. Laju alir diatur hingga diperoleh waktu retensi sefiksim lebih kurang 10 menit. Pertahankan suhu kolom pada lebih kurang 40°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi,* rekam respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif untuk isomer (E) sefiksim dan sefiksim lebih kurang adalah 0,9 dan 1,0: resolusi, *R,* antara sefiksim dan isomer (E) sefiksim tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* efisiensi kolom tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis jika dihitung dengan rumus:

$$5{,}545\left(\frac{t}{W_{h/2}}\right)^2$$

$t$ adalah waktu retensi zat dan $W_{h/2}$ adalah lebar puncak pada setengah tinggi.

Faktor ikutan puncak analit tidak kurang dari 0,9 dan tidak lebih dari 2,0 jika dihitung dengan rumus:

$$\frac{W_{0,1}}{2f}$$

$W_{0,1}$ adalah lebar puncak pada ketinggian 10%; $f$ adalah jarak dari maksimum puncak sampai tepi muka puncak, diukur pada titik dengan ketinggian 5% dari tinggi puncak terhadap garis dasar. Dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg, sefiksim, $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, dalam tiap mg zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$500.000\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_s}\right)$$

$C$ adalah kadar sefiksim dalam mg per ml *Larutan baku; W* adalah jumlah sefiksim dalam mg yang digunakan dalam *Larutan uji;* $r_U$ dan $r_s$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat.■

***Tambahan monografi:***

## ▪ CEFIXIMUM PRO SUSPENSIONE ORALE
**Sefiksim untuk Suspensi Oral**

Sefiksim untuk suspensi oral adalah campuran kering sefiksim dengan satu atau lebih pengencer, penambah rasa, pengawet dan bahan pensuspensi yang sesuai. Mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% sefiksim, $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, per ml larutan terkonstitusi dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Sefiksim BPFI* merupakan bentuk trihidrat dari sefiksim. Tidak boleh dikeringkan. Untuk keperluan kuantitatif lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada saat digunakan dan gunakan nilai 986 µg sefiksim per mg berdasarkan zat anhidrat. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

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

**Keseragaman sediaan** <911> Memenuhi syarat, untuk *Padatan yang dikemas dalam wadah dosis tunggal.*

**Volume terpindahkan** <1261> Memenuhi syarat.

**pH** <1071> Antara 2,5 dan 4,5, lakukan penetapan menggunakan suspensi yang terkonstitusi seperti yang tertera pada etiket.

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

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

*Larutan tetrabutilamonium hidroksida, Fase gerak, penambahan Dapar fosfat pH 7,0, Larutan resolusi, Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefiksim.*

*Larutan uji* Konstitusikan sefiksim untuk suspensi oral seperti yang tertera pada etiket. Ukur saksama sejumlah volume suspensi yang dibuat baru dan bebas dari gelembung udara, encerkan secara kuantitatif dengan penambahan *Dapar fosfat pH 7,0* hingga diperoleh larutan dengan kadar 0,2 mg per ml.

*Prosedur* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefiksim.* Hitung jumlah dalam mg, sefiksim, $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, per ml suspensi oral terkonstitusi yang digunakan dengan rumus:

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

*L* adalah jumlah sefiksim dalam mg per ml suspensi terkonstitusi seperti yang tertera pada etiket; *C* adalah kadar sefiksim dalam mg per ml *Larutan baku*; *D* adalah kadar sefiksim dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat. ▪

***Tambahan monografi:***
**▪ CEFIXIMI COMPRESSI**
**Tablet Sefiksim**

Tablet 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* merupakan bentuk trihidrat dari sefiksim. Tidak boleh dikeringkan. Untuk keperluan kuantitatif lakukan penetapan kadar air secara titrimetri pada saat digunakan dan gunakan nilai 986 µg per mg sefiksim berdasarkan zat anhidrat. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

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

**Disolusi** <1231>

*Dapar kalium fosfat 0,05 M, pH 7,2* Larutkan 6,8 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 ml air, atur pH hingga 7,2 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N.*

*Media disolusi*: 900 ml *Dapar kalium fosfat 0,05 M, pH 7,2.*

*Alat tipe 1:* 100 rpm.

*Waktu:* 45 menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah zat terlarut pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 288 nm, jika perlu encerkan dalam *Media disolusi.* Lakukan pembandingan dengan *Larutan baku* dalam media yang sama. *[Catatan Jumlah metanol tidak lebih dari 0,1% total volume yang digunakan untuk melarutkan Baku pembanding sebelum diencerkan dengan Media disolusi, larutan dapat disonikasi untuk membantu kelarutan dari baku pembanding].*

*Toleransi* Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

**Air** <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 10,0%.

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

*Larutan tetrabutilamonium hidroksida, Fase gerak, Dapar fosfat pH 7,0, Larutan resolusi, Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefiksim.*

*Larutan uji* Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 400 mg sefiksim, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 75 ml penambahan *Dapar fosfat pH 7,0,* sonikasi. Encerkan dengan penambahan *Dapar fosfat pH 7,0* sampai tanda, dan sentrifus. Masukkan 5,0 ml beningan ke dalam labu tentukur 100-ml kedua, encerkan dengan penambahan *Dapar fosfat pH 7,0* sampai tanda.

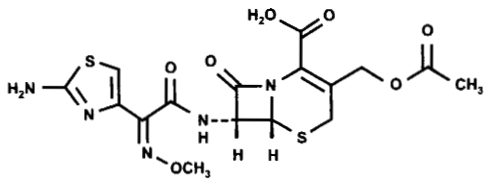
*Prosedur* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefiksim.* Hitung jumlah dalam mg, sefixsim, $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$2000C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

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

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat. ▪

***Tambahan monografi:***
**▪ CEFOTAXIMI NATRICUM**
**Sefotaksim Natrium**



*(6R,7R) -7 –[2- (2- amino – 4- tiazolil) glioksilamida)-3 (hidroksimetil)-8-okso-5-tia-1-azabisiklo [4,2, 0] okt-2-ene-2-karboksilat* $7^2$*-(Z) -(O-metiloksim), asetat (ester)* [64485-93-4] *Natrium*
$C_{16}H_{16}N_5NaO_7S_2$ BM 477,45

Sefotaksim Natrium mengandung sefotaksim, $C_{16}H_{16}N_5NaO_7S_2$, tidak kurang dari 916 µg dan tidak lebih dari 964 µg per mg, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

**Pemerian** Serbuk hablur putih atau agak kuning.

**Kelarutan** Mudah larut dalam air, sukar larut dalam pelarut organik.

**Baku pembanding** *Sefotaksim Natrium BPFI* Tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya dan simpan dalam lemari pendingin.

**Kejernihan dan warna larutan** Masukkan 2,5 g zat ke dalam labu tentukur 25-ml. Larutkan dan encerkan dengan air bebas karbon dioksida sampai tanda, campur, terbentuk larutan jernih. Ukur segera serapan larutan pada panjang gelombang lebih kurang 430 nm, menggunakan air bebas karbon dioksida sebagai blangko, serapan tidak lebih dari 0,20. Masukkan 10 ml larutan ke dalam tabung reaksi, tambahkan 1 ml *asam asetat glasial P.* Campur dan amati segera, larutan jernih.

**Identifikasi**

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P,* menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti *Sefotaksim Natrium BPFI.*

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

C. Menunjukkan reaksi natrium seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

**Rotasi Jenis** <1081> Antara +58° dan +64°; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 10 mg per ml.

**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.

**Kemurnian kromatografi** Tiap cemaran tidak lebih dari 1,0% dan cemaran total tidak lebih dari 3,0%. Gunakan kromatogram *Larutan uji* yang diperoleh pada *Penetapan kadar,* hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$\frac{100 r_i}{(r_{is} + r_c)}$$

$r_i$ adalah respons puncak cemaran; $r_{is}$ adalah jumlah respons puncak semua cemaran; $r_c$ adalah respons puncak utama sefotaksim *[Catatan Abaikan puncak cemaran yang kurang dari 0,1%].*

**Syarat lain** Bila dinyatakan steril pada etiket, memenuhi syarat *Sterilitas* <71>, lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti yang tertera pada *Uji sterilitas* dari produk yang diuji dan *Endotoksin bakteri* seperti yang tertera pada *Injeksi Sefotaksim.* Bila dalam etiket tertera *Sefotaksim natrium* dimaksudkan untuk diproses lebih lanjut selama penyiapan bentuk sediaan injeksi, memenuhi syarat *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Sefotaksim Injeksi.*

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

*Larutan dapar fosfat 0,05 M.* Larutkan 7,1 g *natrium fosfat dibasa anhidrat* dalam 1000 ml air, atur pH hingga 6,25 dengan penambahan *asam fosfat P.*

*Larutan A* Buat campuran *Larutan dapar fosfat 0,05 M* dan *metanol P* (86:14). Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil, dan awaudarakan sebelum digunakan.

*Larutan B* Buat campuran *Larutan dapar fosfat 0,05 M* dan *metanol P* (60:40). Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil dan awaudarakan sebelum digunakan.

*Fase gerak* Buat variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B.* Lakukan seperti yang tertera pada *Sistem kromatografi.*

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah lebih kurang 40 mg *Sefotaksim Natrium BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 40 ml *Larutan A,* aduk hingga larut, tambahkan *Larutan A* sampai tanda. *[Catatan Gunakan larutan ini segera. Larutan masih dapat digunakan dalam waktu 24 jam bila disimpan dalam lemari pendingin].*

*Larutan sensitivitas* Masukkan 2,0 ml *Larutan baku* dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ini masukkan ke dalam labu tentukur 20-ml encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda.

*Larutan resolusi* Campur 1 ml *Larutan baku,* 7 ml air dan 2 ml *metanol P.* Tambahkan 25 mg *natrium karbonat P,* campur dan biarkan pada suhu ruang selama 10 menit, sambil kadang-kadang digoyang. Tambahkan 3 tetes *asam asetat glasial P* dan 1 ml *Larutan baku,* dan campur.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 40 mg sefotaksim natrium, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan *Larutan A* hingga larut, encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda. *[Catatan Gunakan larutan ini segera. Larutan masih dapat digunakan dalam waktu 24 jam bila disimpan dalam lemari pendingin].*

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. 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°. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Sistem diseimbangkan dengan 100% *Larutan A.* Setelah 7 menit, *Larutan B* ditingkatkan secara linier dari 0% hingga 20%, dengan laju 10% per menit dan pertahankan komposisi tersebut selama 7 menit. *Larutan B* kemudian dinaikkan secara linier dengan laju 2,7% per menit hingga *Larutan B* 100% dan biarkan komposisi tersebut selama 5 menit, kemudian *Larutan A* dinaikkan secara linier hingga 100% dengan laju 20% per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* waktu retensi desasetil sefotaksim lebih kurang 3,5 menit dan sefatoksim 14 menit, dan resolusi, *R,* antara dua puncak tidak kurang dari 20. Lakukan kromatografi *Larutan baku,* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* waktu retensi untuk puncak sefotaksim antara 12 dan 15 menit, faktor ikutan tidak lebih dari 2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%. Lakukan kromatografi *Larutan sensitivitas* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* respons puncak sefotaksim antara 0,18% dan 0,22% dari respons puncak sefotaksim pada kromatogram *Larutan baku.*

*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 natrium, $C_{16}H_{17}N_5NaO_7S_2$, dalam jumlah zat uji yang digunakan dengan rumus:

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

*C* adalah kadar *Sefotaksim Natrium BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku; P* adalah kandungan dalam µg per mg sefotaksim ($C_{16}H_{17}N_5NaO_7S_2$) dalam *Sefotaksim Natrium BPFI*; *W* adalah bobot dalam mg sefotaksim natrium dalam *Larutan uji*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat.▪

***Tambahan monografi :***
**▪CEFOTAXIMI INJECTIO**
**Injeksi Sefotaksim**

Injeksi Sefotaksim adalah larutan steril sefotaksim natrium dalam *Air untuk Injeksi,* mengandung satu atau lebih larutan dapar yang cocok dan dapat mengandung dekstrosa atau natrium klorida sebagai pengatur tonisitas. Injeksi Sefotaksim mengandung sefotaksim, $C_{16}H_{17}N_5O_7S_2$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Sefotaksim Natrium BPFI*; tidak boleh dikeringkan; pada saat akan digunakan, tetapkan kadar air secara titrimetri untuk analisis kuantitatif, simpan dalam wadah tertutup rapat dan di lemari pendingin. *Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusikan seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

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

**Endotoksin bakteri** <201> Tidak lebih dari 0,20 unit Endotoksin FI per mg sefotaksim.

**Sterilitas** <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti yang tertera pada *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji.

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

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

**Kemurnian kromatografi** Tidak ada satupun puncak cemaran yang lebih besar dari 6,0% dan jumlah seluruh cemaran tidak lebih dari 10,0%. Gunakan kromatogram *Larutan uji* yang diperoleh dari *Penetapan kadar*, hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus:

$$\frac{100r_i}{(r_{is}+r_c)}$$

$r_i$ adalah respons puncak cemaran; $r_{is}$ adalah jumlah respons puncak seluruh cemaran dan $r_c$ adalah respons puncak utama sefotaksim *[Catatan Abaikan puncak cemaran yang kurang dari 0,1%].*

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

*Larutan dapar fosfat 0,05 M, Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti pada *Penetapan kadar* dalam *Sefotaksim Natrium* .

*Larutan uji* Biarkan satu wadah injeksi hingga mencair dan campur. Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 80 mg sefotaksim, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda.

*Prosedur* Lakukan prosedur seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam sefotaksim natrium. Hitung jumlah dalam mg, sefotaksim natrium, $C_{16}H_{17}N_5O_7S_2$, per ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$0{,}1\left(\frac{CP}{V}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

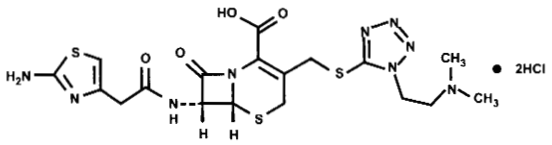
*V* adalah volume injeksi dalam ml yang digunakan pada *Larutan uji; P* adalah kandungan sefotaksim dalam µg per mg *Sefotaksim Natrium BPFI*; *C* adalah kadar *Sefotaksim Natrium BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku;* $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah dosis tunggal, seperti yang tertera pada *Injectiones.* Pertahankan dalam kondisi beku.▪

***Tambahan monografi:***

**▪CEFOTIAMI HYDROCHLORIDUM**

**Sefotiam Hidroklorida**



*Asam 7(R)-[2-(2-amino-4-thiazoli)acetamido]-3-[[[1-[2-dimetilamino)etil]-1H-tetrazol-5-il]thio]metil]-3-cefem-4-karboksilat dihidroklorida* [66309-69-1]

$C_{18}H_{23}N_9O_4S_3.2HCl$ BM 598,56

Sefotiam Hidroklorida mengandung setara dengan tidak kurang dari 790 µg dan tidak lebih dari 925 µg per mg sefotiam, $C_{18}H_{23}N_9O_4S_3$, dihitung terhadap zat anhidrat.

**Pemerian** Hablur putih sampai kuning muda. Larut dalam metanol, sedikit larut dalam etanol.

**Baku pembanding** *Sefotiam Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Untuk penggunaan kuantitatif, tetapkan kadar air secara titrimetri sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan lembab, simpan pada suhu tidak lebih dari 5°. Buat larutan segera sebelum digunakan.

**Identifikasi**

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan 20 µg per ml dalam air menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Sefotiam Hidroklorida BPFI.*

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

**Sifat hablur** <1091> Memenuhi syarat.

**Pirogen** <231> Memenuhi syarat; jika pada etiket tertera steril atau dimaksudkan untuk diproses lebih lanjut selama penyiapan bentuk larutan injeksi. Lakukan penetapan menggunakan dosis uji 1,0 ml per kg yang mengandung 40 mg per ml sefotiam, $C_{18}H_{23}N_9O_4S_3$ dalam larutan natrium karbonat bebas pirogen (dibuat dengan melarutkan 25,6 g natrium karbonat dalam 1000 ml *Air untuk injeksi* yang sebelumnya telah dipanaskan pada suhu 170° selama tidak kurang dari 4 jam).

**Sterilitas** <71> Memenuhi syarat. Bila pada etiket tertera steril. Lakukan penetapan menggunakan metode *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji sterilitas* produk yang diuji.

**Air** <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 7,0%. Lakukan penyiapan *Larutan uji* seperti zat yang higroskopik, kecuali bila menggunakan campuran 20 ml *formamida P-metanol P* (2:1) (formamida sebelumnya sudah dikeringkan di atas *natrium sufat anhidrat P* selama 24 jam), sebagai pengganti metanol untuk melarutkan zat, dan untuk menetapkan kadar air dalam campuran formamida dan metanol.

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

*Fase gerak* Larutkan 13,1 g *ammonium sulfat P* dalam 850 ml air, atur pH hingga 6,5±0,1 menggunakan *ammonium hidroksida 2 N*, tambahkan 150 ml *asetonitril P.* Saring menggunakan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil, dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Sefotiam Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam air, dan encerkan secara kuantitatif hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 1000 µg per ml. Masukkan 5,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan ini mengandung setara dengan lebih kurang 50 µg per ml sefotiam ($C_{18}H_{23}N_9O_4S_3$). Lakukan pengujian segera setelah *Larutan baku* dibuat.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 60 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan air sampai tanda. Pindahkan 5,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan fase gerak sampai tanda. Lakukan pengujian segera setelah *Larutan uji* dibuat.

*Larutan kesesuaian sistem* Buat larutan *Sefotiam Hidroklorida BPFI* dalam air hingga mengandung lebih kurang 1 mg per ml. Panaskan larutan pada suhu 95° selama 3 menit dinginkan. Pindahkan 1 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931> Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram, respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*, efisiensi kolom yang ditetapkan dari puncak sefotiam tidak lebih dari 1985 lempeng teoritis bila dihitung menggunakan rumus:

$$5{,}545\left(\frac{t_r}{W_{h/2}}\right)^2$$

$t$ adalah waktu retensi zat dan $W_{h/2}$ adalah lebar puncak pada setengah tinggi.

Faktor ikutan untuk sefotiam tidak lebih dari 1,8, dan simpangan baku relatif untuk penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif de-tetrazol-sefotiam dan sefotiam berturut-turut adalah lebih kurang 0,6 dan 1,0; dan resolusi, *R*, antara puncak de-tetrazol-sefotiam dan puncak sefotiam tidak kurang dari 4,0.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg, sefotiam, $C_{18}H_{23}N_9O_4S_3$, dalam tiap mg zat yang digunakan dengan rumus:

$$1000\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar sefotiam dalam µg per ml *Larutan baku* berdasarkan jumlah *Sefotiam Hidroklorida BPFI* yang ditimbang dalam pembuatan *Larutan baku*, dan faktor pengenceran; *W* adalah bobot dalam mg sefotiam hidroklorida yang ditimbang untuk pembuatan *Larutan uji*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

**Penandaan** Jika dimaksudkan untuk penggunaan bentuk sediaan injeksi, pada etiket harus dicantumkan steril atau dimaksudkan untuk penyiapan sediaan injeksi.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat.▪

***Tambahan monografi:***

▪**CEFOTIAMUM PRO INJECTIONE**

**Sefotiam untuk Injeksi**

Sefotiam untuk injeksi mengandung sejumlah sefotiam hidroklorida, $C_{18}H_{23}N_9O_4S_3.2HCl$, yang setara dengan sefotiam, $C_{18}H_{23}N_9O_4S_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung natrium karbonat.

**Baku pembanding** *Sefotiam Hidroklorida BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Untuk penggunaan kuantitatif, tetapkan kadar air secara titrimetri sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan lembab, simpan pada suhu tidak lebih dari 5°. Buat larutan segera sebelum digunakan.

**Identifikasi**

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan 20 µg per ml dalam air menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Sefotiam Hidroklorida BPFI.*

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

**Pirogen** <231> Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan dosis uji 1,0 ml per kg yang mengandung 40 mg per ml sefotiam dalam *Air untuk injeksi.*

**Sterilitas** <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti yang tertera pada *Uji sterilitas* produk yang diuji.

**pH** <1071> Antara 5,7 dan 7,2; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung setara dengan sefotiam 100 mg per ml.

**Susut pengeringan** <1121> Tidak lebih dari 6,0%, timbang saksama lebih kurang 100 mg, keringkan pada suhu 60° selama 3 jam dalam keadaan hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg.

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

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

*Fase gerak, Larutan baku, Kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefotiam Hidroklorida.*

*Larutan uji 1* (Jika dimaksudkan untuk wadah sekali pakai) Tambahkan sejumlah air yang telah diukur saksama sesuai dengan volume pelarut yang tertera pada etiket. Ambil seluruh isi larutan menggunakan jarum suntik yang sesuai, encerkan dengan air secara kuantitatif hingga diperoleh larutan yang mengandung setara dengan 1 mg sefotiam per ml. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan ini mengandung setara dengan lebih kurang 50 µg sefotiam per ml. Lakukan pengujian segera setelah larutan uji disiapkan.

*Larutan uji 2* (Jika pada etiket dinyatakan jumlah sefotiam dalam sejumlah tertentu volume larutan terkonstitusi). Konstitusikan isi wadah injeksi dalam sejumlah volume air yang diukur saksama setara dengan volume pengencer yang tertera pada etiket. Ukur saksama volume larutan terkonstitusi. Encerkan dengan air secara kuantitatif hingga diperoleh larutan yang mengandung setara dengan lebih kurang 1 mg sefotiam per ml. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan ini mengandung setara dengan lebih kurang 50 µg per ml sefotiam. Lakukan pengujian segera setelah larutan uji disiapkan.

*Prosedur* Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefotiam Hidroklorida*. Hitung jumlah dalam mg, sefotiam, $C_{18}H_{23}N_9O_4S_3$, yang diambil dari wadah atau bagian larutan terkonstitusi yang digunakan, dengan rumus:

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

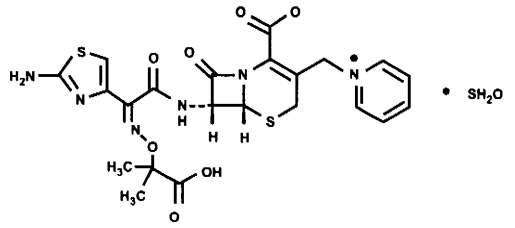
*C* adalah kadar sefotiam dalam µg per ml *Larutan baku* berdasarkan jumlah *Sefotiam BPFI* yang ditimbang dalam pembuatan *Larutan baku*, dan faktor pengenceran; *L* adalah jumlah dalam mg sefotiam dalam wadah seperti tertera pada etiket atau volume larutan terkonstitusi yang diambil, *D* adalah kadar dalam µg sefotiam per ml *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket wadah atau volume larutan terkonstitusi yang diambil dan faktor pengenceran; $r_U$ dan $r_S$ berturut -turut adalah respons puncak sefotiam dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah untuk sediaan padat steril seperti tertera pada *Injectiones*. ▪

***Tambahan monografi:***

**▪CEFTAZIDIMUM**

**Seftazidim**



*1-[[(6R,7R)-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)glioksil amido]-2-karboksi-8-okso-5-tia-1-azabisiklo [4.2.0] okt-2-en-3-il]metil] piridinium hidroksida, garam inner $7^2$-(Z)-[O(1-karboksi-1-metiletil) oksim], pentahidrat [78439-06-2]*

$C_{22}H_{22}N_6O_7S_2.5H_2O$ BM 636,65

Anhidrat BM 546,59

Seftazidim mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$, dihitung terhadap zat yang dikeringkan.

**Pemerian** Serbuk hablur warna putih hingga krim.

**Kelarutan** Larut dalam alkali dan dimetil sulfoksida; sedikit larut dalam dimetil formamida, dalam metanol dan air; tidak larut dalam aseton, etanol, kloroform, dioksan, eter, etil asetat dan dalam toluen.

**Baku pembanding** *Seftazidim Pentahidrat BPFI*, tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, udara, dan kelembaban, simpan dalam lemari pembeku. *Isomer Delta-3-Seftazidim BPFI*, tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, simpan dalam lemari pembeku. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusikan seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

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

**Sifat hablur** <1091> Memenuhi syarat.

**Sterilitas** <71> Bila pada etiket dinyatakan steril, memenuhi syarat, lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti yang tertera pada *Uji sterilitas* produk yang diuji, kecuali bila menggunakan *Cairan A* yang untuk setiap 1000 ml telah ditambahkan 10 g natrium bikarbonat sebelum disterilkan.

**pH** <1071> Antara 3,0 dan 4,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 5 mg per ml.

**Susut pengeringan** <1121> Tidak lebih dari antara 13,0% dan 15,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan 300 mg zat.

**Syarat lain** Jika pada etiket dinyatakan steril atau dilakukan proses lebih lanjut selama penyiapan bentuk sediaan injeksi atau bentuk sediaan steril lain, memenuhi syarat *Endotoksin bakteri* seperti yang tertera pada *Seftazidim untuk Injeksi*.

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

*Dapar pH 7* Larutkan 42,59 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dan 27,22 g *kalium fosfat monobasa P* dalam air hingga 1000 ml.

*Fase gerak* Campur 40 ml *asetonitril P* dan 200 ml *Dapar pH 7*, encerkan dengan air hingga 2000 ml. Saring melalui penyaring dengan porositas 1 µm atau lebih kecil dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah lebih kurang 29 mg *Seftazidim Pentahidrat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 2,5 ml *Dapar pH 7* dan kocok sampai larut. Encerkan dengan air sampai tanda. *[Catatan Lindungi larutan dari cahaya]*. Segera sebelum dilakukan kromatografi, masukkan 5,0 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung seftazidim lebih kurang 100 µg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 115 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml yang berisi 10,0 ml *Dapar pH 7*, kocok sampai larut. Encerkan dengan air sampai tanda. *[Catatan Lindungi larutan dari cahaya].* Segera sebelum dilakukan kromatografi, pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

*Larutan resolusi* Buat larutan *Isomer Delta-3-Seftazidim BPFI* lebih kurang 0,1 mg per ml dalam *Dapar pH 7*. Lakukan kromatografi segera setelah mencampur 1 ml larutan ini dengan 8 ml air dan 1 ml larutan induk yang digunakan untuk membuat *Larutan baku.*

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak seftazidim dan puncak isomer delta-3-seftazidim tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak analit tidak kurang dari 0,75 dan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, seftazidim, $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$, dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

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

*C* adalah kadar seftazidim dalam µg per ml *Larutan baku*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat.▪

***Tambahan persyaratan:***

**▪CEFTAZIDIMI INJECTIO**

**Injeksi Seftazidim**

Injeksi Seftazidim adalah larutan isoosmotik steril seftazidim dalam *Air untuk Injeksi.* Mengandung satu atau lebih larutan dapar yang sesuai dan bahan pengatur tonisitas. Injeksi Seftazidim mengandung seftazidim, $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Seftazidim Pentahidrat BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, udara dan kelembaban, dalam lemari pembeku. *Isomer Delta-3-Seftazidim BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pembeku.

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

**Pirogen** <231> Memenuhi syarat, lakukan penetapan menggunakan injeksi tanpa pengenceran dengan dosis uji 80 mg per kg bobot kelinci.

**Sterilitas** <71> Memenuhi syarat, lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti yang tertera pada *Uji Sterilitas* produk yang diuji.

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

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

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

*Dapar pH 7, Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Seftazidim.*

*Larutan uji* Biarkan satu wadah injeksi hingga mencair dan campur. Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 50 mg seftazidim, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan penambahan *dapar pH 7* sampai tanda. Masukkan 5,0 ml larutan ini pada labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air hingga tanda.

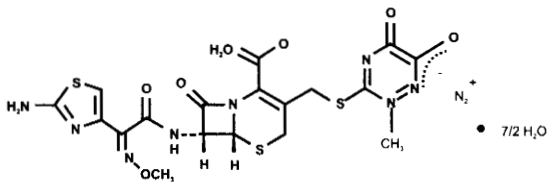
*Prosedur* Lakukan seperti *Prosedur* yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Seftazidim.* Hitung jumlah dalam mg, seftazidim, $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$, per ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$0{,}5\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar seftazidim dalam µg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam *Wadah untuk injeksi* seperti yang tertera pada *Injectiones*. Simpan dalam kondisi beku. ▪

***Tambahan monografi :***
**▪ CEFTRIAXONUM NATRICUM**
**Seftriakson Natrium**



*(6R,7R)- 7 - [2- (2-Amino-4-tiazolil)glioksil amido] - 8 -okso-3-[{(1,2,5,6-tetrahidro-2-metil-5,6-diokso, as-triazin-3-il)tio}-metil] -5-tia-1-azabisiklo {4,2,0]okt-2-ene-2-asam karboksilat, $7^2$-(Z)-(O-metiloksima), garam dinatrium, seskuaterhidrat* [104376-79-6]

$C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3$. 3½ $H_2O$ BM 661,60
Anhidrat BM 598,56

Seftriakson Natrium mengandung setara dengan tidak kurang dari 795 µg per mg seftriakson, $C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$, dihitung sebagai zat anhidrat.

**Pemerian** Serbuk hablur putih hingga jingga kekuningan.

**Kelarutan** Mudah larut dalam air; agak sukar larut dalam metanol; sangat sukar larut dalam etanol.

**Baku pembanding** *Seftriakson Natrium BPFI* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan di lemari pendingin. Setelah dibuka simpan dalam wadah tertutup rapat. *Isomer E Seftriakson Natrium BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan simpan di tempat dingin dan kering. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

**Identifikasi**

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

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

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

**Endotoksin bakteri** <201> Tidak lebih dari 0,20 unit Endotoksin FI per mg seftriakson.

**Sifat hablur** <1091> Memenuhi syarat.

**pH** <1071> Antara 6,0 dan 8,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 10).

**Air** <1031> *Metode I* Antara 8,0% dan 11,0%.

**Syarat lain** Jika pada etiket dinyatakan *Seftriakson Natrium Steril*, harus memenuhi syarat *Sterilitas dan Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Seftriakson untuk injeksi.* Bila dinyatakan pada etiket *Seftriakson Natrium* dimaksudkan untuk diproses lebih lanjut selama penyiapan bentuk sediaan injeksi, memenuhi syarat *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Seftriakson untuk injeksi.*

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

*Dapar pH 7,0* Larutkan 13,6 g *kalium fosfat dibasa P* dan 4,0 g *kalium fosfat monobasa P* dalam air hingga 1000 ml. Atur pH hingga 7,0 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P* atau *kalium hidroksida 10 N.*

*Dapar pH 5,0* Larutkan 25,8 g *natrium sitrat P* dalam 500 ml air, atur pH dengan penambahan larutan *asam sitrat P* (1 dalam 5) hingga 5,0 ± 0,1, encerkan dengan air hingga 1000 ml.

*Fase gerak* Larutkan 3,2 g *tetraheptilamonium bromida P* dalam 400 ml *asetonitril P,* tambahkan 44 ml *Dapar pH 7,0* dan 4 ml *Dapar pH 5,0*, tambahkan air hingga 1000 ml. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Seftriakson Natrium BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 0,2 mg per ml. Gunakan larutan ini segera.

*Larutan resolusi* Larutkan sejumlah *Isomer E Seftriakson Natrium BPFI* dalam *Larutan baku*, encerkan dengan *Larutan baku* hingga diperoleh larutan dengan kadar *Isomer E Seftriakson Natrium BPFI* dan *Seftriakson Natrium BPFI* masing-masing lebih kurang 160 µg per ml. Gunakan larutan ini segera.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 40 mg seftriakson natrium, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Gunakan larutan ini segera.

*Sistem Kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 270 nm dan kolom 4,0 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit.

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi,* rekam respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; resolusi, *R*, antara puncak isomer E seftriakson dan seftriakson tidak kurang dari 3. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; efisiensi kolom yang ditetapkan dari puncak analit tidak kurang dari 1500 lempeng

*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, seftriakson, $C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$, per mg zat uji yang digunakan dengan rumus:

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

*C* adalah kadar *Seftriakson natrium BPFI* dalam mg per ml larutan baku; *P* adalah potensi *Seftriakson Natrium BPFI* dalam µg seftriakson per mg; *W* adalah jumlah dalam mg, seftriakson natrium yang digunakan dalam *Larutan uji;* $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat. ■

***Tambahan monografi:***
**▪CEFTRIAXONI INJECTIO**
**Injeksi Seftriakson**

Injeksi Seftriakson adalah larutan steril seftriakson natrium dalam pengencer yang mengandung satu atau lebih pengatur tonisitas dalam *Air untuk injeksi* mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% seftriakson, $C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Seftriakson Natrium BPFI* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam lemari pendingin. Setelah dibuka simpan dalam wadah tertutup rapat. *Isomer E Seftriakson Natrium BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan simpan dalam tempat dingin. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusikan seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

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

**Endotoksin bakteri** <201> Tidak lebih dari 0,2 unit *Endotoksin FI* per mg seftriakson.

**Sterilitas** <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti yang tertera pada *Uji sterilitas* produk yang diuji.

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

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

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

*Dapar pH 7,0, Dapar pH 5,0, Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Seftriakson natrium .*

*Larutan uji* Biarkan satu wadah injeksi mencair dan campur. Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 40 mg seftriakson, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Gunakan larutan ini segera.

*Prosedur* Lakukan menurut *Prosedur* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Seftriakson.* Hitung jumlah dalam mg per ml seftriakson, $C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$, dalam tiap ml larutan injeksi yang digunakan dengan rumus:

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

*C* adalah kadar *Seftriakson natrium BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam *Wadah untuk Injeksi* seperti yang tertera pada *Injectiones.* Pertahankan dalam keadaan beku. ■

***Tambahan monografi :***
**▪CEFTRIAXONUM PRO INJECTIONE**
**Seftriakson untuk Injeksi**

Seftriakson untuk Injeksi mengandung seftriakson natrium setara dengan tidak kurang dari 776 µg seftriakson, $C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$ per mg, dihitung sebagai zat anhidrat dan setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% seftriakson, $C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Seftriakson natrium BPFI* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam lemari pendingin. Setelah dibuka simpan dalam wadah tertutup rapat. *Isomer E Seftriakson Natrium BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan simpan dalam tempat dingin. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusikan seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

**Larutan terkonstitusi** Memenuhi syarat terkonstitusi seperti yang tertera pada *Injectiones*; dibuat pada saat akan digunakan dengan melarutkan *Seftriakson untuk Injeksi*.

**Endotoksin bakteri** <201> Tidak lebih dari 0,20 unit Endotoksin FI per mg seftriakson.

**Sterilitas** <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti yang tertera pada *Uji Sterilitas* produk yang diuji.

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

**Syarat lain** Memenuhi uji *Identifikasi, Sifat hablur, pH* dan *Air* yang tertera pada *Seftriakson Natrium* dan memenuhi syarat *Keseragaman sediaan* <911> dan *Penandaan* seperti yang tertera pada *Injectiones*.

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

*Dapar pH 7,0, Dapar pH 5,0, Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Seftriakson Natrium* .

*Larutan uji 1* Timbang saksama lebih kurang 40 mg *Seftriakson untuk Injeksi*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dan encerkan dengan *fase gerak* sampai tanda. Gunakan larutan ini segera.

*Larutan uji 2* (Jika menggunakan wadah dosis tunggal). Konstitusikan *Seftriakson untuk Injeksi* dalam air yang diukur saksama sesuai jumlah pelarut yang tertera pada etiket. Ambil semua isi menggunakan jarum suntik hipodermik yang sesuai, encerkan secara kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 180 µg per ml. Gunakan larutan ini segera.

*Larutan uji 3* (Pada etiket dinyatakan jumlah seftriakson dalam sejumlah volume larutan konstitusi). Konstitusikan seftriakson untuk injeksi dalam air, yang diukur saksama sesuai jumlah pelarut yang tertera pada etiket. Ukur saksama sejumlah volume larutan terkonstitusi, encerkan secara kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 180 µg per ml. Gunakan larutan ini segera.

*Prosedur* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Seftriakson Natrium BPFI*. Hitung jumlah µg, seftriakson, $C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$, dalam tiap mg zat uji yang digunakan dengan rumus:

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

*C* adalah kadar *Seftriakson Natrium BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi seftriakson dalam µg per mg *Seftriakson Natrium BPFI; W* adalah jumlah dalam mg, Seftriakson untuk Injeksi yang digunakan dalam *Larutan uji 1*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak seftriakson dalam *Larutan uji 1* dan *Larutan baku*. Hitung jumlah seftriakson ($C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$) dalam mg yang dikeluarkan dari wadah atau dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

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

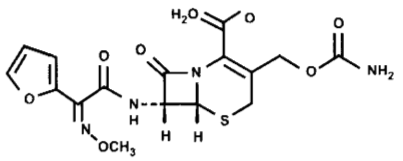
*L* adalah jumlah dalam mg seftriakson yang tertera pada etiket atau dalam volume larutan konstitusi yang digunakan; *D* adalah kadar seftriakson dalam µg per ml *Larutan uji 2* atau *Larutan uji 3*, berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket atau larutan konstitusi yang digunakan dan faktor pengencer; *C* adalah kadar *Seftriakson Natrium BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi seftriakson dalam µg per ml *Seftriakson Natrium BPFI*, $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak seftriakson *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam *Wadah untuk padatan steril* seperti yang tertera pada *Injectiones*.▪

***Tambahan monografi:***

▪**CEFUROXIMUM NATRICUM**

**Sefuroksim Natrium**



*Natrium (6R,7R)-7-[2-(2-furil)glioksilamido]-3-(hidroksimetil)-8- okso-5-tia-1-azabisiklo [4.2.0] okt-2-ena-2-karboksilat,7²-(Z)-(O-metiloksim), karbamat (ester)* [56238-63-2] *Natrium*

$C_{16}H_{15}N_4NaO_8S$ BM 446,37

Sefuroksim Natrium mengandung setara dengan tidak kurang dari 855 µg dan tidak lebih dari 1000 µg sefuroksim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$ dihitung terhadap zat anhidrat.

**Pemerian** Serbuk putih atau sedikit kekuningan.

**Kelarutan** Mudah larut dalam air, larut dalam metanol, sangat sukar larut dalam etanol, eter, etil asetat dan kloroform.

**Baku pembanding** *Natrium Sefuroksim BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan kering, terhindar dari cahaya. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusikan seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

**Identifikasi**

A. Kromatogram *Larutan uji* yang diperoleh pada *Penetapan kadar* menunjukan puncak utama sefuroksim dengan waktu retensi yang sama seperti pada *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

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

**pH** <1071> Antara 6,0 dan 8,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 10).

**Air** <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 3,5%.

**Syarat lain** Bila dalam etiket tertera bahwa Natrium Sefuroksim adalah steril, memenuhi syarat seperti tertera pada *Sterilitas* dan *Endotoksin bakteri* dalam *Sefuroksim untuk Injeksi.* Bila dalam etiket tertera *Natrium Sefuroksim* dimaksudkan untuk diproses lebih lanjut selama penyiapan bentuk sediaan injeksi, memenuhi syarat *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Sefuroksim untuk Injeksi.*

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

*Dapar asetat pH 3,4* Masukkan 50 ml *natrium asetat 0,1 M* ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan *asam asetat 0,1 N* sampai tanda.

*Fase gerak* Buat campuran *dapar asetat pH 3,4 – asetonitril P* (lebih kurang 10:1). Saring melalui penyaring membran dengan porositas 1 µm atau lebih halus, dan awaudarakan.

*Larutan baku internal* Buat larutan *orsinol P* dengan kadar 1,5 mg per ml dalam air.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Natrium Sefuroksim BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Pipet segera 5 ml, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 20,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan air sampai tanda. *Larutan baku* ini mengandung sefuroksim lebih kurang 0,05 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Pipet segera 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 20,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan air sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 nm x 15 cm berisi bahan pengisi *L15* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom yang ditetapkan dari puncak analit tidak kurang dari 1300 lempeng teoritis, faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 2,0; resolusi, *R*, antara puncak analit dan baku internal tidak kurang dari 3,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak utama; waktu retensi relatif sefuroksim dan orsinol berturut-turut lebih kurang 0,5 dan 1,0. Hitung jumlah dalam µg, sefuroksim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$, per mg zat yang digunakan dengan rumus:

$$1000\left(\frac{C}{M}\right)\left(\frac{R_U}{R_s}\right)$$

*C* adalah kadar *Sefuroksim Natrium BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *M* adalah kadar sefuroksim natrium dalam mg per ml dalam *Larutan uji*; $R_U$ dan $R_s$ berturut-turut adalah perbandingan respons puncak sefuroksim terhadap puncak baku internal *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat.▪

***Tambahan monografi:***

▪**CEFUROXIMUM PRO INJECTIONE**

**Sefuroksim untuk Injeksi**

Sefuroksim untuk injeksi mengandung sejumlah sefuroksim natrium, $C_{16}H_{16}N_4NaO_8S$, setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% sefuroksim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Sefuroksim Natrium BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, di tempat sejuk dan kering, terhindar dari cahaya. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusikan seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

**Larutan terkonstitusi** Pada saat digunakan, larutan terkonstitusi untuk penggunaan intravena yang dibuat dari *Sefuroksim untuk Injeksi* memenuhi syarat untuk *Larutan terkonstitusi* seperti *Penandaan* pada *Injectiones.*

**Endotoksin bakteri** Tidak lebih dari 0,10 unit *Endotoksin FI* per mg sefuroksim.

**Sterilitas** <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti yang tertera pada *Uji Sterilitas* produk yang diuji.

**Keseragaman sediaan** Memenuhi syarat.

*Prosedur keseragaman kandungan* Lakukan penetapan seperti pada *Penetapan kadar* pada masing-masing wadah menggunakan *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* atau keduanya, bila diperlukan.

**Bahan partikulat** <751> Memenuhi syarat, untuk *Injeksi volume kecil*.

**Syarat lain** Memenuhi syarat *Identifikasi, pH* dan *Air* pada *Sefuroksim Natrium*. Juga memenuhi syarat untuk *Penandaan* pada *Injectiones*.

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

*Dapar pH 3,4, Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku,* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefuroksim Natrium* .

*Larutan uji 1* (Bila sediaan dalam wadah dosis tunggal). Konstitusikan *Sefuroksim untuk Injeksi* ke dalam sejumlah air yang diukur saksama, sesuai dengan volume pelarut yang tertera pada etiket. Ambil seluruh isi menggunakan jarum suntik hipodermik yang sesuai dan encerkan secara kuantitatif dengan air hingga kadar sefuroksim lebih kurang 1 mg per ml. Pipet segera 5 ml larutan yang telah terkonstitusi ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 20,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan air sampai tanda.

*Larutan uji 2* (Bila pada etiket tertera jumlah sefuroksim dalam volume tertentu larutan terkonstitusi atau suspensi). Konstitusikan *Sefuroksim untuk Injeksi* dalam sejumlah air, yang diukur saksama, sesuai dengan volume pelarut yang tertera pada etiket. Sejumlah volume larutan terkonstitusi atau suspensi yang diukur saksama, encerkan dengan air hingga kadar sefuroksim lebih kurang 1 mg per ml. Pipet segera 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 20,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan air sampai tanda.

*Prosedur* Lakukan seperti *Prosedur* yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefuroksim Natrium* . Hitung jumlah dalam mg, sefuroksim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$, yang diambil dari wadah atau jumlah dari larutan terkonstitusi atau suspensi yang digunakan dengan rumus:

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

*L* adalah jumlah dalam mg sefuroksim dalam wadah atau dalam volume larutan yang terkonstitusi atau suspensi yang digunakan; *D* adalah kadar sefuroksim dalam mg per ml *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* berdasarkan etiket pada wadah atau larutan yang terkonstitusi atau suspensi yang digunakan; *C* adalah kadar sefuroksim dalam mg per ml *Larutan baku*; $R_U$ dan $R_S$ berturut-turut adalah perbandingan respons puncak sefuroksim terhadap puncak baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Jika dilakukan uji *Keseragaman sediaan* menggunakan *Prosedur keseragaman kandungan,* maka gunakan rata-rata hasil uji sebagai *nilai penetapan*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam *Wadah untuk Padatan Steril* seperti yang tertera pada *Injectiones*.■

## CEPHALEXINUM
**Sefaleksin**

***Perubahan:***

$C_{16}H_{17}N_3O_4S.H_2O$ BM ▪ 365,41■
Anhidrat [15686-71-2] BM ▪ 347,40■

***Perubahan:***

Sefaleksin mempunyai potensi tidak kurang dari ▪950 µg dan tidak lebih dari 1030 µg ▪ per mg dihitung terhadap zat anhidrat.

***Perubahan:***

**Baku pembanding** *Sefaleksin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. ▪ Merupakan bentuk monohidrat Sefaleksin. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Pada saat akan digunakan tetapkan kadar air secara titrimetri untuk analisis kuantitatif.■

***Tambahan persyaratan:***

**Dimetilanilin** <362> Memenuhi syarat.

## CEPHALEXINI COMPRESSI
**Tablet Sefaleksin**

***Perubahan:***

**Baku pembanding** *Sefaleksin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. ▪Merupakan bentuk monohidrat sefaleksin. Simpan dalam wadah tertutup kedap dan di tempat dingin.■

***Perubahan:***

**Disolusi** <1231>

▪ *Untuk Sefaleksin*■

*Media disolusi* : 900 ml air.

*Alat tipe 1*: ▪100 rpm■

*Waktu* : ▪30■menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar 20 µg per ml, dan kemudian bandingkan dengan serapan *Larutan baku Sefaleksin BPFI* dengan kadar lebih kurang sama dan dalam media yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 262 nm.

*Toleransi* Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) dari jumlah $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ yang tertera pada etiket.

▪ *Untuk Sefaleksin Hidroklorida*▪

*Media* dan *Prosedur* Lakukan seperti uji disolusi untuk *Sefaleksin*.

*Alat tipe 1*: 150 rpm.

*Waktu*: 45 menit.

*Toleransi* Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) dari jumlah sefaleksin ($C_{16}H_{17}N_3O_4S$) yang tertera pada etiket.

***Tambahan persyaratan:***

▪**Penandaan** Pada etiket harus mencantumkan Tablet mengandung sefaleksin atau sefaleksin hidroklorida.▪

***Tambahan monografi:***

**▪ CEPHALEXINI HYDROCHLORIDUM**

**Sefaleksin Hidroklorida**

*Asam(6R,7R)-7-[(2R)-2-amino-2-fenilasetamido]-3-metil-8-okso-5-tia-1-azabisiklo[4,2,0]okt-2-ena-2-karboksilat, monohidroklorida, monohidrat* [105879-42-3]
$C_{16}H_{17}N_3O_4S.\ HCl,\ H_2O$ BM 401,87

Sefaleksin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 800 µg dan tidak lebih dari 880 µg per mg sefaleksin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$.

**Pemerian** Serbuk hablur putih atau hampir putih.

**Kelarutan** Larut dalam air, aseton, asetonitril, etanol, dimetilformamida dan metanol; praktis tidak larut dalam kloroform, eter, etilasetat dan isopropil alkohol.

**Baku pembanding** *Sefaleksin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Merupakan bentuk monohidrat sefaleksin. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Pada saat akan digunakan tetapkan kadar air secara titrimetri untuk analisis kuantitatif.

**Identifikasi**

A. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan masing-masing 5 µl larutan dalam air yang dibuat dengan bantuan *asam klorida 0,1 N*, yang mengandung (1) zat uji dengan kadar 25 mg per ml dan (2) *Sefaleksin BPFI* dengan kadar 25 mg per ml pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak *etil asetat P*–air–*asetonitril P* dan *asam asetat glasial P* (42:18:14:14) yang dilapisi kertas saring dan biarkan fase gerak merambat hingga tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan mengering. Amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm, harga $R_f$ bercak utama yang diperoleh dari larutan (1) sesuai dengan larutan (2).

B. Spektrum serapan ultraviolet dari larutan zat (1 dalam 50.000) menunjukkan panjang gelombang maksimum dan minimum yang sama dengan larutan *Sefaleksin BPFI* yang diukur bersamaan.

C. Larutan (1 dalam 100) menunjukkan reaksi terhadap *Klorida* cara *A*, *B* dan *C* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

**Sifat hablur** <1091> Memenuhi syarat.

**pH** <1071> Antara 1,5 dan 3,0; lakukan penetapan menggunakan larutan 10 mg per ml.

**Air** <1031> *Metoda I* Antara 3,0% dan 6,5%.

**Senyawa sejenis** Tiap senyawa sejenis tidak lebih dari 1,0% dan jumlah keseluruhan tidak lebih dari 5,0%.

*Larutan A, Larutan B, Fase gerak, Pelarut, Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Senyawa sejenis* dalam *Sefaleksin*.

*Larutan uji* Timbang saksama 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 5-ml larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

*Prosedur* Lakukan seperti yang tertera pada *Prosedur Senyawa sejenis* dalam *Sefaleksin*. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis sefaleksin yang dari tiap puncak kromatogram yang diperoleh selain dari puncak sefaleksin, dengan rumus:

$$\frac{0{,}5I}{W_a}$$

*I* adalah kadar dalam mg per ml tiap senyawa sejenis sefaleksin selain sefaleksin dalam *Larutan uji*; *W* adalah jumlah dalam mg sefaleksin hidroklorida yang digunakan dalam *Larutan uji*; *a* adalah kandungan sefaleksin dalam µg per mg sefaleksin hidroklorida yang digunakan, seperti pada *Penetapan kadar*.

**Dimetilalanin** <362> Memenuhi syarat.

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

*Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan penetapan seperti pada *Penetapan kadar* dalam *Sefaleksin*.

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah 115 mg zat uji, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu bersumbat kaca 50 ml, tambahkan 15,0 ml *Larutan baku internal* dan campur.

*Prosedur* Lakukan seperti *Prosedur* yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefaleksin*. Hitung jumlah dalam µg, sefaleksin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, dalam tiap mg zat yang digunakan dengan rumus:

$$100\left(\frac{CP}{M}\right)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Sefaleksin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah kandungan sefaleksin dalam µg per mg *Sefaleksin BPFI*; *M* adalah jumlah dalam mg sefaleksin yang digunakan dalam *Larutan uji*; $R_U$ dan $R_S$ berturut-turut adalah perbandingan respons puncak sefaleksin terhadap 1-hidroksibenzotriazol pada *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat. ▪

## CEPHALEXINI CAPSULAE
### Kapsul Sefaleksin

***Perubahan:***
**Baku pembanding** *Sefaleksin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. ▪ Merupakan bentuk monohidrat sefaleksin. Simpan dalam wadah tertutup rapat. Pada saat akan digunakan tetapkan kadar air secara titrimetri untuk analisis kuantitatif.▪

***Perubahan:***
**Disolusi** <1231>
*Media disolusi:* 900 ml air.
*Alat tipe 1*: 100 rpm.
*Waktu*: ▪30▪menit.
*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah sefaleksin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat *Larutan uji*, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* kemudian bandingkan dengan serapan *Larutan baku Sefaleksin BPFI* hingga kadar lebih kurang 20 µg per ml dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 262 nm.
*Toleransi* Dalam waktu ▪30▪ menit harus larut tidak kurang dari ▪80%▪(Q) $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

***Tambahan monografi:***
## ▪CEPHALEXINUM PRO SUSPENSIONE ORALE
### Sefaleksin untuk Suspensi Oral

Sefaleksin untuk Suspensi Oral adalah campuran kering sefaleksin dan satu atau lebih dapar, zat warna, pengencer dan penyedap yang sesuai. Mengandung sefaleksin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Sefaleksin BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Merupakan bentuk monohidrat. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan di tempat dingin.

**Identifikasi** Konstitusikan 1 wadah Sefaleksin untuk Suspensi Oral seperti yang tertera pada etiket. Campur sejumlah suspensi yang diperoleh dengan air hingga kadar sefaleksin lebih kurang 3 mg per ml, saring (*Larutan uji)*. Lakukan seperti yang tertera pada *Identifikasi* dalam *Kapsul Sefaleksin,* mulai dengan "Masukkan lempeng kromatografi lapis tipis yang sesuai": harga $R_f$ bercak utama pada kromatogram *Larutan uji,* sama dengan *Larutan baku.*

**Keseragaman sediaan** <911> Memenuhi syarat untuk padatan yang dikemas dalam wadah dosis tunggal.

**Volume terpindahkan** <1071> Memenuhi syarat.

**pH** <1071> Antara 3,0 dan 6,0; dalam suspensi yang dikonstitusikan seperti yang tertera pada etiket.

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

**Penetapan kadar** Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.
*Fase gerak* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefaleksin.*
*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Sefaleksin BPFI*, larutkan secara kuantitatif dengan air hingga diperoleh *Larutan sediaan* dengan kadar lebih kurang 1 mg per ml. Masukkan 10,0 ml *Larutan sediaan* ke dalam labu bertutup kaca 50-ml, tambahkan 15,0 ml *Fase gerak*, campur.
*Larutan resolusi* Masukkan 300 mg 1-hidroksibenzotriazol ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dalam 10 ml *metanol P*, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Ke dalam 15,0 ml larutan ini tambahkan 10,0 ml *Larutan sediaan* yang digunakan untuk pembuatan *Larutan baku.*
*Larutan uji* Konstitusikan sejumlah volume seperti yang tertera pada etiket, ukur saksama sejumlah volume suspensi yang dibuat segar dan bebas gelembung, setara dengan 250 mg sefaleksin masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Sonikasi, jika perlu, untuk memastikan kesempurnaan larutan. Saring, jika perlu, untuk memperoleh larutan jernih. Masukkan 10,0 ml larutan ini ke dalam labu bertutup kaca 50-ml, tambahkan 15,0 ml *Fase gerak*, campur dan saring.
*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Sistem kromatografi* pada *Penetapan kadar* dalam *Sefaleksin,* kecuali lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* untuk mengkonfirmasi bahwa resolusi, *R* antara puncak 1-hidroksi-benzotriazol dan puncak sefaleksin tidak kurang dari 5. Waktu retensi relatif untuk 1-hidroksibenzotriazol dan sefaleksin berturut-turut adalah lebih kurang 0,35 dan 1,0.

*Prosedur* Lakukan menurut *Prosedur* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefaleksin.* Hitung jumlah dalam mg, sefaleksin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, dalam tiap ml suspensi terkonstitusi yang digunakan dengan rumus:

$$0{,}25\left(\frac{CP}{V}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Sefaleksin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah kandungan sefaleksin dalam µg per mg *Sefaleksin BPFI*; *V* adalah volume dalam ml suspensi terkonstitusi yang digunakan; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak sefaleksin yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat. ▪

## CEPHRADINUM
**Sefradin**

***Perubahan:***
$C_{16}H_{19}N_3O_4S$ BM ▪ 349,41 ▪
Monohidrat [31828-50-9(Hidrat nonstokiometrik)] BM ▪ 367,43 ▪
Dihidrat [58456-46-3] BM ▪ 385,44 ▪

***Perubahan:***
Sefradin mempunyai potensi tidak kurang dari 900 µg dan tidak lebih dari 1050 µg per mg ▪terhadap total sefalosporin (campuran sefradin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, dan sefaleksin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, dihitung terhadap zat anhidratnya.

***Perubahan:***
**Baku pembanding** *Sefradin BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. ▪Bentuk dihidrat dari sefradin. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya dan di tempat dingin. ▪ *Sefaleksin BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. ▪Bentuk monohidrat dari sefaleksin. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan di tempat sejuk. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusikan seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

***Perubahan:***
▪**Batas ▪sefaleksin** Tidak lebih dari 5,0% dihitung sebagai anhidrat.
▪Menggunakan kromatogram *Larutan uji* yang diperoleh pada *Penetapan kadar,* hitung persentase, sefaleksin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, dalam sefradin yang digunakan, dengan rumus:

$$100\left(\frac{r_{Ux}}{r_U}\right)$$

$r_{Ux}$ adalah respons puncak sefaleksin pada kromatogram *Larutan uji*; $r_U$ adalah jumlah respons puncak sefaleksin dan sefradin pada kromatogram *Larutan uji.*

***Hilangkan persyaratan:***
▪**Penetapan potensi** Lakukan penetapan potensi sefradin seperti yang tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.▪

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

*Fase gerak* Buat campuran air-*metanol P-natrium asetat 0,5 M-asam asetat 0,7 N* (782:200:15:3). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>, saring larutan melalui penyaring membran dengan porositas 1 µm atau lebih kecil dan awaudarakan sebelum digunakan.

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

*Larutan resolusi* Buat larutan dalam *Fase gerak* yang dalam tiap ml mengandung campuran lebih kurang 0,5 mg *Sefradin BPFI* dan 0,5 mg *Sefaleksin BPFI.*

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 30 ml *Fase gerak* dan sonikasi. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1.* Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif sefaleksin dan sefradin masing-masing adalah lebih kurang 0,8 dan 1,0 dan resolusi, *R*, antara puncak sefaleksin dan sefradin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*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, total sefalosporin (jumlah sefaleksin dan sefradin) dalam tiap mg sefradin yang digunakan dengan rumus:

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

*C* adalah kadar *Sefradin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku; P* adalah potensi *Sefradin BPFI* dalam µg per mg; *M* adalah jumlah dalam mg sefradin yang digunakan pada *Larutan uji*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah jumlah respons puncak sefradin dan sefaleksin *Larutan uji* dan *Larutan baku.* ▪

## CEPHRADINI CAPSULAE
### Kapsul Sefradin

***Perubahan:***
Kapsul sefradin mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket, ▪dihitung sebagai jumlah sefradin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, dan sefaleksin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$.▪

***Perubahan:***
**Baku pembanding** *Sefradin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. ▪Bentuk dihidrat dari sefradin. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya dan di tempat dingin. ▪*Sefaleksin BPFI*; ▪ Bentuk monohidrat dari sefaleksin. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan di tempat sejuk. ▪

***Perubahan:***
**Disolusi** <1231>
*Media disolusi*: 900 ml *asam klorida 0,12 N.*
*Alat tipe 1:* 100 rpm.
*Waktu:* 45 menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah sefradin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, yang terlarut, dengan mengukur serapan filtrat larutan uji, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi,* kemudian bandingkan dengan serapan larutan baku *Sefradin BPFI* yang diketahui kadarnya pada media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang ▪255▪ nm.

*Toleransi* Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

***Hilangkan persyaratan:***
▪**Air** <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 11,0% (jika kapsul berisi sefradin dihidrat).▪

***Hilangkan persyaratan:***
▪**Penetapan potensi** Masukkan tidak kurang dari 5 kapsul ke dalam blender kecepatan tinggi berisi *dapar nomor 1* yang diukur saksama, hingga kadar larutan persediaan tidak kurang dari 10 mg per ml sefradin ($C_{16}H_{19}N_3O_4S$), campur selama 3 sampai 5 menit. Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi* <131>.▪ menggunakan sejumlah volume larutan persediaan yang diukur saksama, diencerkan secara bertahap dengan *dapar nomor 1* hingga diperoleh *Larutan uji* dengan kadar yang diperkirakan sama dengan aras dosis tengah baku. ▪

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

*Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefradin.*

*Larutan uji* Timbang saksama isi tidak kurang dari 20 kapsul dan campur serbuk yang setara dengan lebih kurang 125 mg sefradin, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan 50 ml *Fase gerak*, sonikasi selama lebih kurang 15 menit dan kocok secara mekanik selama lebih kurang 10 menit, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring larutan melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil, buang 5 ml filtrat pertama. Gunakan filtrat sebagai *Larutan uji.*

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak sefradin. Hitung jumlah dalam mg, sefradin (jumlah sefradin dan sefaleksin) dalam isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$0{,}25(CP)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Sefradin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku; P* adalah potensi *Sefradin BPFI* dalam µg per mg; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah jumlah respons puncak sefradin dan sefaleksin *Larutan uji* dan *Larutan baku.*▪

***Tambahan monografi :***
▪**CEPHRADINI COMPRESSI**
**Tablet Sefradin**

Tablet Sefradin mengandung sefradin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, dan sefaleksin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket dihitung terhadap jumlah sefradin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, dan sefaleksin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$.

**Baku pembanding** *Sefradin BPFI* tidak boleh di keringkan sebelum digunakan. Bentuk dihidrat dari sefradin. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya dan di tempat dingin. *Sefaleksin BPFI* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Bentuk monohidrat dari sefaleksin. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan di tempat sejuk.

**Identifikasi** Campur sejumlah serbuk tablet dengan air hingga kadar sefradin lebih kurang 3 mg per ml dan saring *Larutan uji.* Lakukan seperti yang tertera pada *Identifikasi* dalam *Kapsul Sefradin* mulai dengan "Masukkan lempeng kromatografi yang sesuai": Harga *Rf* bercak utama pada kromatogram *Larutan uji* sama dengan *Larutan baku.*

**Disolusi** <1231>

*Media disolusi*: 900 ml *asam hidroklorida 0,12 N.*

*Alat tipe* 2: 75 rpm.

*Waktu*: 60 menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah sefradin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, yang terlarut dengan mengukur filtrat larutan uji, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* kemudian bandingkan dengan serapan larutan baku *Sefradin BPFI* yang diketahui kadarnya dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 255 nm.

*Toleransi* Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q) $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

**Air** <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 6,0%.

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

*Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefradin.*

*Larutan uji* Masukkan tidak kurang dari 5 tablet ke dalam blender kaca kecepatan tinggi yang berisi sejumlah volume air yang diukur saksama, hingga kadar tidak kurang dari 5 mg per ml, dan diblender selama 4±1 menit. Encerkan sejumlah volume *Larutan uji* secara kuantitatif dan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar sefradin lebih kurang 0,5 mg per ml.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatografi, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, sefradin (jumlah sefradin dan sefaleksin), dalam tiap tablet yang digunakan dengan rumus:

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

*C* adalah kadar *Sefradin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku; P* adalah potensi dalam µg per mg *Sefradin BPFI*; *L* adalah jumlah sefradin sesuai etiket dalam mg per tablet; *D* adalah kadar sefradin dalam mg per ml *Larutan uji;* $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah jumlah respons puncak sefradin dan sefaleksin *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat. ▪

***Tambahan monografi:***

## ▪CEPHRADINUM PRO INJECTIONE

### Sefradin untuk Injeksi

Sefradin untuk injeksi mengandung sefradin $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket dihitung sebagai jumlah sefradin dan sefaleksin.

**Baku pembanding** *Sefradin BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Bentuk dihidrat dari sefradin. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung cahaya dan di tempat dingin. *Sefaleksin BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Bentuk monohidrat dari sefaleksin. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan di tempat sejuk. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusikan seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

**Larutan terkonstitusi** Pada saat akan digunakan: memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti yang tertera pada *Injectiones.*

**Identifikasi** Encerkan isi dari satu wadah sefradin untuk injeksi dengan air hingga diperoleh larutan uji yang mengandung 3 mg sefradin per ml. Lakukan seperti yang tertera pada *Identifikasi* dalam *Kapsul Sefradin* mulai dengan "Masukkan lempeng kromatografi yang sesuai": harga *Rf* bercak utama pada kromatogram *Larutan uji* sama dengan *Larutan baku.*

**Endotoksin bakteri** <201> Tidak lebih dari 0,20 unit *Endotoksin FI* per mg sefradin.

**Sterilitas** <71> Memenuhi syarat; Lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti yang tertera pada *Uji sterilitas* dari produk yang diuji.

**pH** <1071> Antara 8,0 dan 9,6; Lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 10 mg per ml.

**Susut pengeringan** <1121> Tidak lebih dari 5,0%. Lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan 100 mg zat yang ditimbang saksama.

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

**Syarat lain** Memenuhi syarat *Keseragaman sediaan* <911> dan *Penandaan* dalam *Injectiones.*

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

*Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi* dan *Sistem kromatografi* Buat seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sefradin.*

*Larutan uji 1* (Menggunakan wadah dosis tunggal). Konstitusikan zat dalam air yang diukur saksama sesuai jumlah pelarut seperti yang tertera pada etiket. Keluarkan semua isi yang dapat dikeluarkan menggunakan jarum suntik hipodermik yang sesuai, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml sefradin.

*Larutan uji 2* (Pada etiket dinyatakan jumlah sefradin dalam sejumlah volume larutan konstitusi). Konstitusikan sefradin untuk injeksi dalam sejumlah air yang diukur saksama, sesuai jumlah pelarut yang tertera pada etiket. Encerkan sejumlah volume larutan konstitusi yang diukur saksama dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml sefradin.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg sefradin (jumlah sefradin dan sefaleksin) yang dikeluarkan dari wadah atau dalam larutan konstitusi yang digunakan dengan rumus:

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

*C* adalah kadar *Sefradin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku; P* adalah potensi dalam µg per mg *Sefradin BPFI*; *L* adalah jumlah sefradin sesuai etiket dalam mg per wadah yang digunakan untuk penyiapan *Larutan uji 1* atau dalam volume larutan konstitusi yang digunakan untuk penyiapan *Larutan uji 2*; *D* adalah kadar sefradin dalam mg per ml *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* dihitung berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket wadah atau dalam larutan konstitusi yang digunakan, dan tingkat pengenceran; $r_U$ dan $r_S$ benturut-turut adalah jumlah respons puncak sefradin dan sefaleksin *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* dan *Larutan baku*.

**Wadah dan penyimpanan** Simpan dalam *Wadah untuk padatan steril* seperti yang tertera pada *Injectiones*.

## CHLORDIAZEPOXIDUM
## Klordiazepoksida

***Perubahan:***

$C_{16}H_{14}ClN_3O$ ▪BM 299,75▪

***Perubahan:***

**Identifikasi**

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

C. Pada lebih kurang ▪20▪ mg zat tambahkan 5 ml *asam klorida P* dan 10 ml air, panaskan hingga mendidih hingga terjadi hidrolisis. Dinginkan tambahkan 2 ml larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 1000), kocok, tambahkan 1 ml larutan *amonium sulfamat P* (1 dalam 200), kocok selama 2 menit, dan tambahkan 1,0 ml larutan *N-(1-naftil)etilendiamina dihidroklorida P* (1 dalam 1000): terjadi warna ungu kemerahan.

***Perubahan:***

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

***Tambahan persyaratan:***

**▪Cemaran senyawa organik mudah menguap** <471> *Metode IV* Memenuhi persyaratan.▪

***Perubahan:***

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

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

▪

▪

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Klordiazepoksida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang ▪200 µg per ml.▪▪

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang ▪100 mg zat▪ masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dengan *Fase gerak*, ▪ sonikasi selama 5 menit,▪ encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. ▪Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil.▪Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur ▪100-ml.▪▪ encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, kolom 3,9 mm x 30 cm yang berisi *L1*. Laju alir 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* efisiensi kolom tidak kurang dari 3600 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.▪

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang ▪5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg, Klordiazepoksida, $C_{16}H_{14}ClN_3O$, dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$0{,}5C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Klordiazepoksida BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*. ▪$r_U$ dan $r_S$▪ berturut-urut adalah ▪respons puncak klordiazepoksida▪▪ yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

## CHLORDIAZEPOXIDI HYDROCHLORIDUM
**Klordiazepoksida Hidroklorida**

***Perubahan:***
Klordiazepoksida Hidroklorida mengandung tidak kurang dari ▪98,0%▪ dan tidak lebih dari ▪102,0%▪ $C_{16}H_{14}ClN_3O.HCl$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

***Perubahan:***
**Pemerian** Serbuk hablur, putih atau hampir putih;▪ tidak berbau, dipengaruhi oleh cahaya matahari.▪

***Perubahan:***
**Kelarutan** Larut dalam air; ▪agak sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam heksan.▪

***Perubahan:***
**Baku pembanding** *Klordiazepoksida Hidroklorida BPFI;* ▪lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 60° selama 4 jam, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.▪ ▪*Senyawa sejenis A klordiazepoksida BPFI* [7-kloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4–benzodiazepina-2-on-4-oksida]; ($C_{15}H_{11}ClN_2O_2$, BM 286,72); lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.▪ *2-Amino-5-klorobenzofenon BPFI* ($C_{13}H_{10}ClNO$, BM 231,68). Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan.

***Perubahan:***
**Identifikasi**

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

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

C. Pada lebih kurang 20 mg zat uji tambahkan 5 ml *asam klorida P* dan 10 ml air, panaskan hingga mendidih supaya terjadi hidrolisis. Dinginkan, tambahkan 2 ml larutan *natrium nitrit P* (1 dalam 1000), 1 ml larutan *amonium sulfamat P* (1 dalam 200), dan 1 ml larutan *N-[1-naftil] etilendiamina dihidroklorida P* (1 dalam 1000); terjadi warna ungu kemerahan.▪

***Tambahan persyaratan:***
▪**Jarak lebur** <1021> Antara 212° dan 218°, disertai dengan penguraian.▪

***Perubahan:***
**Susut pengeringan** <1121> Tidak lebih dari 0,5%. Lakukan pengeringan ▪dalam hampa udara▪ di atas *fosfor pentoksida P*▪ pada suhu 60° selama 4 jam. ▪

***Tambahan persyaratan:***
▪**Cemaran senyawa organik mudah menguap** <471> *Metode IV* memenuhi syarat.

*Larutan baku* Buat larutan dalam *asam klorida 0,001N* yang tiap ml mengandung 1,0 µg *kloroform P*, 2,0 µg *benzen P*, 2,0 µg *1,4-dioksan P*, 2,0 µg *metilenaklorida P*, dan 2,0 µg *trikloroetilena P.* Pipet 5 ml larutan ke dalam vial dengan septum dan penutup yang disegel. Panaskan vial bersegel pada suhu 80° selama 15 menit.

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah klordiazepoksida hidroklorida, larutkan dalam *asam klorida 0,001 N* hingga kadar akhir lebih kurang 20 mg per ml. Pipet 5 ml larutan ke dalam vial dengan septum dan penutup yang disegel. Panaskan vial bersegel pada suhu 80° selama 15 menit.▪

***Perubahan:***
▪**Penetapan kadar** *[Catatan Gunakan peralatan kaca aktinik rendah]* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Klordiazepoksida,* kecuali untuk pembuatan *Larutan baku* gunakan *Klordiazepoksida Hidroklorida BPFI.*▪

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

***Tambahan persyaratan:***
**Penandaan** Bila dimaksudkan untuk penggunaan sediaan injeksi, pada label harus dinyatakan steril atau harus diproses lebih lanjut untuk sediaan injeksi.

***Tambahan monografi:***
## ▪CHLORDIZEPOXIDI HYDROCHLORIDI CAPSULAE
**Kapsul Klordiazepoksida hidroklorida**

Kapsul Klordiazepoksida Hidroklorida mengandung klordiazepoksida hidroklorida, $C_{16}H_{14}ClN_3O.HCl$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *2-Amini-5-kloro-benzofenon BPFI*; ($C_{13}H_{10}ClNO$, BM 231,68) Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. Keringkan di atas silika gel selama 4 jam sebelum digunakan. *Klordiazepoksida Hidroklorida BPFI;* keringkan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* pada 60° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. *Senyawa Sejenis A Klordiazepoksida BPFI,* [7-kloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-on 4-oksida] ($C_{15}H_{11}ClN_2O$, BM 286,72); keringkan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung dari cahaya.

**Identifikasi**

A. Larutan yang digunakan untuk pengukuran serapan pada *Penetapan kadar* menunjukkan serapan maksimum pada panjang gelombang 245±2 nm dan 311±2 nm dengan perbandingan serapan $A_{245}/A_{311}$ antara 2,90 dan 3,45.

B. Menunjukkan reaksi *Identifikasi C* seperti yang tertera pada *Klordiazepoksida hidroklorida.*

**Disolusi** <1231>

*Media disolusi*: 900 ml air.

*Alat tipe 1*: 100 rpm.

*Waktu*: 30 menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{14}ClN_3O.HCl$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan larutan baku *Klordiazepoksida Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 245 nm. Keluarkan isi dari 12 kapsul, jika mungkin dengan bantuan aliran udara. Larutkan cangkang kapsul kosong dalam 900 ml *Media disolusi,* saring. Ukur serapan filtrat seperti di atas. Buat koreksi seperlunya.

*Toleransi* Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 85% (Q) $C_{16}H_{14}ClN_3O.HCl$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

*Prosedur untuk keseragaman kandungan [Catatan Gunakan alat kaca aktinik rendah dalam prosedur ini].*

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Klordiazepoksida Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *asam klorida 0,1 N* hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 6 µg per ml.

*Larutan uji* Masukkan isi dari 1 kapsul ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda, saring, buang 20 ml filtrat pertama. Encerkan sejumlah volume filtrat secara kuantitatif dan bertahap dengan *asam klorida 0,1 N* hingga diperoleh larutan dengan kadar klordiazepoksida hidroklorida lebih kurang 6 µg per ml.

*Prosedur* Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 245 nm, menggunakan *asam klorida 0,1 N* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, klordiazepoksida hidroklorida, $C_{16}H_{14}ClN_3O.HCl$, dalam kapsul dengan rumus:

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

*T* adalah bobot klordiazepoksida hidroklorida dalam mg per kapsul; *D* adalah kadar dalam µg per ml *Larutan uji* sesuai jumlah yang tertera pada etiket dan tingkat pengenceranya; *C* adalah kadar *Klordiazepoksida Hidroklorida BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku;* $A_U$ dan $A_S$ berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Senyawa sejenis** Senyawa sejenis A klordiazepoksida tidak lebih dari 3,0%, 2-amino-5-klorobenzofenon tidak lebih dari 0,1%.

Lakukan seperti yang tertera pada *Senyawa sejenis* dalam *Klordiazepoksida Hidroklorida*, dengan menggunakan isi kapsul yang telah ditimbang saksama setara dengan lebih kurang 25 mg klordiazepoksida hidroklorida dan gunakan 15 µl larutan *Senyawa Sejenis A Klordiazepoksida BPFI* dalam *aseton P* (1 dalam 1000) dan 10 µl larutan *2-Amino-5-klorobenzofenon BPFI* (1 dalam 20.000).

**Penetapan kadar** *[Catatan Gunakan alat kaca aktinik rendah untuk prosedur ini].* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Tablet Klordiazepoksida*, dengan menggunakan isi kapsul yang telah ditimbang saksama setara dengan lebih kurang 5 mg klordiazepoksida hidroklorida dan *Klordiazepoksida Hidroklorida BPFI* untuk pembuatan *Larutan baku.*

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

***Tambahan monografi:***

## ▪CHLOROQUINI HYDROCHLORIDI INJECTIO
## Injeksi Klorokuin Hidroklorida

Injeksi Klorokuin Hidroklorida adalah larutan steril klorokuin dalam *Air untuk injeksi* yang dibuat dengan penambahan asam hidroklorida. Tiap ml mengandung klorokuin hidroklorida, $C_{18}H_{26}ClN_3.2HCl$ tidak kurang dari 47,5 mg dan tidak lebih dari 52,5 mg

**Baku pembanding** *Klorokuin Fosfat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 16 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusikan seluruh isinya, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

**Identifikasi**

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan yang digunakan untuk pengukuran serapan pada *Penetapan kadar* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada larutan *Klorokuin Fosfat BPFI.* Perbandingan $A_{343}/A_{329}$ antara 1,00 dan 1,15.

B. Ke dalam 20 ml injeksi yang diencerkan dengan air, sehingga mengandung lebih kurang 20 mg klorokuin hidroklorida, tambahkan 5 ml *trinitrofenol LP*: terbentuk endapan kuning. Saring, cuci endapan dengan air sampai cucian terakhir tidak berwarna, dan keringkan di atas *silika gel P*: endapan melebur antara 205°dan 210° *[Perhatian Pikrat dapat meledak].*

C. Menunjukkan reaksi klorida seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

**Endotoksin bakteri** <201> Mengandung tidak lebih dari 0,7 unit Endotoksin FI per mg klorokuin hidroklorida.

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

**Persyaratan lain** Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Injectiones.*

**Penetapan kadar**

*Larutan uji* Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 150 mg klorokuin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10 ml *asam klorida encer P* (1 dalam 100), dan encerkan dengan air sampai tanda.

*Larutan baku* Larutkan sejumlah *Klorokuin Fosfat BPFI* yang ditimbang saksama dalam *asam klorida encer P* (1 dalam 1000), dan encerkan secara bertahap dan kuantitatif dengan *asam klorida encer P* (1 dalam 1000) hingga diperoleh *Larutan baku* dengan kadar lebih kurang 10 µg per ml.

*Prosedur* Ukur secara berurutan serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 343 nm, menggunakan air sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, klorokum hiroklorida, $C_{18}H_{26}ClN_3.2HCl$, dalam injeksi yang digunakan, dengan rumus:

$$15{,}23C\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Klorokuin Fosfat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*, $A_U$ dan $A_S$ berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I.■

## CHLORTALIDONI COMPRESSI
**Tablet Klortalidon**

***Perubahan:***
**Baku pembanding** *Klortalidon BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam, sebelum digunakan. ▪Simpan dalam wadah tertutup rapat.■

***Perubahan:***
**Disolusi** <1231>

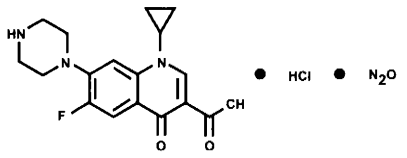
*Media disolusi*: 900 ml air.
*Alat tipe 2*: ▪75■rpm.
*Waktu*: 60 menit.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Klortalidon BPFI* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah klortalidon yang terlarut dengan mengukur filtrat larutan uji, jika perlu encerkan dengan air hingga diperoleh kadar yang sebanding dengan *Larutan baku,* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 275 nm.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari ▪70%■ (Q) $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

***Tambahan monografi :***
## ▪CIPROFLOXACINI HYDROCHLORIDUM
**Siprofloksasin Hidroklorida**




*Asam 1-siklopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-okso-7-(1-piperazinil)-3-kuinolinkarboksilat, monohidroklorida, monohidrat* [86393-32-0]

$C_{17}H_{18}FN_3O_3.HCl.H_2O$ BM 385,82

Siprofloksasin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{17}H_{18}FN_3O_3$, dihitung terhadap zat anhidrat.

**Baku pembanding** *Siprofloksasin Hidroklorida BPFI,* adalah bentuk monohidrat dari siprofloksasin hidroklorida, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Tetapkan kandungan air secara titrimetri pada saat akan digunakan analisa kuantitatif. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Siprofloksasin Etilendiamina Analog BPFI* {asam [1-siklopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-okso-7-[(2aminoetil) amino]-3-kuinolin-karboksilat hidroklorida}; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Asam Fluorokuinolonat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

**Identifikasi**

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

B. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Larutkan sejumlah zat dalam air hingga diperoleh larutan uji dengan kadar 10,0 mg per ml. Larutkan sejumlah *Siprofloksasin Hidroklorida BPFI* dalam air hingga diperoleh *Larutan baku* dengan kadar 10,0 mg per ml. Totolkan secara terpisah, dalam bentuk pita 1 cm, masing-masing 5 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana yang jenuh dengan amonia selama lebih kurang 15 menit kemudian angkat lempeng, masukkan ke dalam bejana berisi *metilena klorida P-metanol P-amonium hidroksida P-asetonitril P* (4:4:2:1) tanpa penjenuhan. Biarkan fase gerak merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, beri tanda batas pelarut, biarkan kering di udara lebih kurang 15 menit. Amati pita utama di bawah sinar ultraviolet pada panjang gelombang pendek dan panjang: harga *Rf* dan intensitas pita utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku.*

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

**pH** <1071> Antara 3,0 dan 4,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1:40).

**Air** <1031> *Metode 1* Antara 4,7% dan 6,7%.

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

**Sulfat** <361> Tidak lebih dari 0,04%; lakukan penetapan menggunakan 375 mg, kekeruhan yang terjadi tidak lebih dari 0,15 ml *asam sulfat 0,02 N*.

**Logam berat** <371> *Metode III* Tidak lebih dari 0,02%.

**Batas asam fluorokuinolonat** Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Larutkan sejumlah zat dalam air hingga diperoleh *Larutan uji* yang mengandung 10,0 mg per ml. Timbang saksama lebih kurang 5 mg *Asam Fluorokuinolonat BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml yang berisi 0,05 ml *amonium hidroksida 6 N*, kemudian tambahkan air sampai tanda dan campur. Pipet 2 ml larutan, masukkan dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan air sampai tanda (*Larutan baku*). Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana yang sesuai yang di dalamnya telah diletakkan gelas piala yang berisi 50 ml *amonium hidroksida P*. Setelah 15 menit, angkat lempeng masukkan ke dalam bejana yang berisi *metilena klorida P-metanol P-amonium hidroksida P-asetonitril P* (4:4:2:1). Biarkan fase gerak merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, beri tanda batas pelarut, biarkan kering di udara lebih kurang 15 menit. Amati bercak dibawah sinar ultraviolet pada panjang gelombang pendek. Ukuran dan intensitas setiap bercak *Larutan uji* tidak boleh lebih besar dari bercak utama *Larutan baku* pada harga *Rf* yang sama.

**Kemurnian kromatografi** Tidak lebih dari 0,2% *siprofloksasin etilendiamina* analog atau tidak satu pun puncak cemaran lain lebih besar dari 0,2% dan total puncak cemaran tidak lebih dari 0,5%.
Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi, Larutan uji* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

*Prosedur* Lakukan menurut *Prosedur* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*. Hitung persentase puncak dari masing-masing cemaran pada kromatogram dengan menggunakan rumus:

$$100\frac{r_i}{r_t}$$

$r_i$ adalah respons puncak masing-masing cemaran; $r_t$ adalah jumlah respons semua puncak.

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

*Fase gerak* Buat *asam fosfat 0,025 M*, atur pH hingga 3,0 ± 0,1 dengan penambahan *trietilamina P*, campur dengan *asetonitril P* (87:13), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Siprofloksasin Hidroklorida BPFI*, larutkan secara kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga kadar 0,5 mg per ml.

*Larutan resolusi* Larutkan sejumlah *Siprofloksasin Etilendiamin Analog BPFI* dalam *Larutan baku* hingga kadar 0,5 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 278 nm dan kolom 4-mm x 25-cm berisi bahan pengisi *L1*. Pertahankan suhu kolom pada 30 ± 1°. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi untuk siprofloksasin adalah antara 6,4 dan 10,8 menit dan waktu retensi relatif untuk siprofloksasin etilendiamin analog dan siprofloksasin berturut-turut 0,7 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak siprofloksasin etilendiamin analog dan puncak siprofloksasin tidak kurang dari 6. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*; efisiensi kolom ditentukan dari puncak siprofloksasin tidak kurang dari 2500 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak siprofloksasin tidak lebih dari 4,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, siprofloksasin hidroklorida, $C_{17}H_{18}FN_3O_3.HCl$, dalam tiap mg zat yang digunakan, dengan rumus:

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

*C* adalah kadar *Siprofoksasin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku,* dihitung terhadap zat anhidrat; $r_U$ dan $r_S$ adalah respons puncak siprofloksasin yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. Simpan pada suhu 25°, diperbolehkan antara 15° dan 30°. ▪

***Tambahan monografi:***

## ▪CIPROFLOXACINI COMPRESSI

**Tablet Siprofloksasin**

Tablet Siprofloksasin mengandung siprofloksasin hidroklorida, $C_{17}H_{18}FN_3O_3.HCl$, setara tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 110,0% $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Siprofloksasin Hidroklorida BPFI,* adalah bentuk monohidrat dari siprofloksasin hidroklorida, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Tetapkan kandungan air secara titrimetri pada saat akan digunakan untuk analisa kuantitatif. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Siprofloksasin Etilendiamina Analog BPFI* {asam [1-siklopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-okso-7-[(2 aminoetil) amino] -3-kuinolin–karboksilathidroklorida}; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

**Identifikasi**

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

B. Masukkan sejumlah tablet setara dengan siprofloksasin 1500 mg ke dalam labu yang sesuai berisi air 750 ml, sonikasi selama lebih kurang 20 menit. Encerkan dengan air hingga 1000 ml. Sentrifus sebagian suspensi dan gunakan beningan sebagai *Larutan uji.* Larutkan sejumlah *Siprofloksasin Hidroklorida BPFI* dalam air hingga diperoleh *Larutan baku* dengan kadar 1,5 mg per ml. Lakukan *Identifikasi B* seperti pada *Siprofloksasin Hidroklorida* dimulai dengan "Totolkan secara terpisah dalam bentuk pita 1 cm, masing-masing 5 µl," kecuali gunakan masing-masing 10 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Disolusi** <1231>

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

*Alat tipe* 2 : 50 rpm.

*Waktu* : 30 menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah $C_{17}H_{18}FN_3O_3.HCl$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan bandingkan dengan serapan larutan baku *Siprofloksasin Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm.

*Toleransi* Dalam waktu 30 menit harus larut $C_{17}H_{18}FN_3O_3.HCl$, setara dengan tidak kurang dari 80% (Q), $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

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

*Pengencer* Saring dan awaudarakan campuran *asam fosfat 0,025M* yang sudah diatur pHnya dengan penambahan *trietilamina P* sampai pH 2 ± 0,1 dan *asetonitril P* (87:13).

*Fase gerak* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Siprofloksasin hidroklorida.*

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Siprofloksasin Hidroklorida BPFI,* larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

*Larutan resolusi* 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 *Pengencer*, dan sonikasi selama lebih kurang 20 menit. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm. Encerkan sejumlah volume larutan dengan *Pengencer* hingga kadar siprofloksasin lebih kurang 0,20 mg per ml.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 278 nm dan kolom 4-mm x 25-cm berisi bahan pengisi *L1.* Pertahankan suhu kolom pada 30 ± 1°. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi untuk siprofloksasin adalah antara 6,4 dan 10,8 menit dan waktu retensi relatif untuk siprofloksasin etilendiamin analog dan siprofloksasin berturut-turut adalah 0,7 dan 1,0; resolusi, *R,* antara puncak siprofloksasin etilendiamin analog dan puncak siprofloksasin tidak kurang dari 6. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*; efisiensi kolom ditentukan dari puncak siprofloksasin tidak kurang dari 2500 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak siprofloksasin tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

*Prosedur* Lakukan menurut *Prosedur* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Siprofloksasin Hidroklorida.* Hitung jumlah dalam mg, siprofloksasin, $C_{17}H_{18}FN_3O_3$, dari tiap tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{331{,}34}{367{,}81}\right)\left(\frac{CL}{D}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*331,34* dan *367,81* adalah bobot molekul dari siprofloksasin dan siprofloksasin hidroklorida anhidrat, *C* adalah kadar *Siprofloksasin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml dari *Larutan baku,* dihitung terhadap zat anhidrat, *L* adalah jumlah mg siprofloksasin dalam tiap tablet yang tertera pada etiket, *D* adalah kadar siprofloksasin dalam mg per ml *Larutan uji*, berdasarkan jumlah tiap tablet yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak siprofloksasin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wada dan penyimpanan.** Dalam wadah tertutup baik. ▪

***Perubahan monografi :***
▪**CLINDAMYCINI INJECTIO**
**Injeksi Klindamisin**

Klindamisin Injeksi mengandung klindamisin fosfat dalam *Air untuk injeksi* setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% klindamisin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, dari jumlah yang tertera pada etiket. Zat ini dapat dibekukan .

**Baku pembanding** *Klindamisin Fosfat BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, di tempat dingin dan kering. *Endotoksin BPFI;* ▪ *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusi seluruh isinya, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin. *Benzil Alkohol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam gas iner (nitrogen atau argon) pada suhu antara 2° dan 8°, dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.▪

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

**Endotoksin bakteri** <201> Tidak lebih dari 0,58 unit Endotoksin FI per mg klindamisin.

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

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

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

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

*Fase gerak* Larutkan 10,54 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 775 ml air, atur pH hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P.* Tambahkan 225 ml *asetonitril P,* campur dan saring. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.*[Catatan Atur kadar asetonitril P dalam Fase gerak tidak kurang dari 22% dan tidak lebih dari 25% untuk mempertahankan tahapan elusi yang tepat].*

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Klindamisin Fosfat BPFI,* larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,24 mg per ml.

*Larutan uji* Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan 300 mg klindamisin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, dan campur. Pipet 7 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

*Larutan resolusi* Timbang sejumlah *Benzil Alkohol BPFI* larutkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml. Tambahkan lebih kurang 25 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml yang berisi lebih kurang 25 mg *Klindamisin Fosfat BPFI,* encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7.* Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi,* rekam respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R*, antara puncak klindamisin fosfat dan benzil alkohol tidak kurang dari 2,0. Waktu retensi relatif klindamisin fosfat dan benzil alkohol berturut-turut adalah lebih kurang 1,0 dan 1,2. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,5%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, klindamisin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, dalam tiap ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{10}{7}\right)\left(\frac{CP}{V}\right)\left(\frac{r_U}{rS}\right)$$

*C* adalah kadar *Klindamisin Fosfat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku; P* adalah potensi $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, dalam µg per mg *Klindamisin Fosfat BPFI; V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak klindamisin fosfat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I atau dalam wadah plastik yang sesuai.

**Penandaan** Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Penandaan* dalam *Injectiones.* Jika disimpan dalam keadaan beku pada etiket dinyatakan harus dicairkan sebelum digunakan, kondisi penyimpanan setelah dicairkan dan tidak boleh dibekukan kembali.

***Tambahan monografi:***
▪**CLINDAMYCINUM PRO INJECTIONE**
**Klindamisin untuk Injeksi**

Klindamisin untuk injeksi mengandung sejumlah klindamisin fosfat, mempunyai potensi setara tidak kurang dari 758 µg $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$ per mg, dihitung terhadap zat anhidrat.

**Baku pembanding** *Klindamisin Fosfat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. Simpan di tempat sejuk dan kering. *Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusi seluruh isinya, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

**Endotoksin bakteri** <201> Tidak lebih dari 0,58 unit Endotoksin FI per mg klindamisin.

**Sterilitas** <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti yang tertera pada *Uji sterilitas*. menggunakan 6 g zat uji yang dilarutkan secara aseptik dalam 200 ml *Cairan A*.

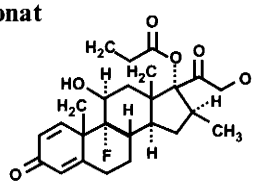
**Syarat lain** Memenuhi syarat uji *Identifikasi, pH, Air, Sifat hablur* dan *Penetapan kadar* seperti yang tertera pada *Klindamisin Fosfat*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah untuk padatan steril seperti yang tertera pada *Injectiones*.■

***Tambahan monografi:***

## ▪CLOBETASOLI PROPIONAS

**Klobetasol Propionat**



*21-Kloro-9-fluoro-11β,17-dihidroksi-16β-metilpregna-1,4-diena-3,20-dion 17- propionat*
[25122-46-7; 25122-41-2]
$C_{25}H_{32}ClFO_5$ BM 466,97

Klobetasol Propionat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{25}H_{32}ClFO_5$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

**Pemerian** Serbuk hablur putih hingga krem.

**Kelarutan** Praktis tidak larut dalam air; sukar larut dalam benzen dan dalam dietil eter; agak sukar larut dalam etanol; larut dalam aseton, dimetil sulfoksida, kloroform, metanol dan dioksan.

**Baku pembanding** *Klobetasol Propionat BPFI*, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. *Senyawa Sejenis A Klobetasol Propionat BPFI* [9α-fluoro-11β- hidroksi-16β-metil-3-okso-androsta-1,4-diena-17 (R) -spiro-2'-[4'-kloro-5'-etilfuran-3'(2'-4 on]] ($C_{25}H_{30}ClFO_4$, BM 448,96), tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung dari cahaya.

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

**Titik lebur** <1021> Lebih kurang 196°.

**Rotasi jenis** <1081> Antara +98° dan +104°; lakukan penetapan pada suhu 20° menggunakan larutan dalam *dioksan P* yang mengandung 10 mg per ml.

**Susut pengeringan** <1121> Tidak lebih dari 2,0%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

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

**Logam berat** <371> 20 bpj.

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

*Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah Klobetasol Propionat, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar 0,1 mg per ml.

*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 klobetasol propionat yang digunakan dengan rumus:

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

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

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

*Pelarut* Gunakan *dimetil sulfoksida P*.

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

*Fase gerak* Buat campuran *asetonitril P, natrium fosfat monobasa 0,05M* (atur pH hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat 85%*) dan *metanol P* (95:85:20). Saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Klobetasol Propionat BPFI,* larutkan dalam *metanol P* dan *Larutan baku internal* hingga diperoleh larutan yang mengandung lebih kurang 0,04 mg *Klobetasol Propionat BPFI* per ml dan 0,08 mg beklometason dipropionat per ml.

*Larutan kesesuaian sistem* Buat larutan yang mengandung lebih kurang 0,001 mg *Senyawa Sejenis A Klobetasol Propionat BPFI* dan 0,1 mg *Klobetasol Propionat BPFI* per ml dalam *Fase gerak.*

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 4 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 40,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk senyawa sejenis A klobetasol propionat, klobetasol propionat berturut-turut adalah lebih kurang 1,1 dan 1,0, resolusi, *R*, antara klobetasol propionat dan senyawa sejenis A klobetasol propionat tidak kurang dari 1,5: efisiensi kolom yang ditetapkan dari puncak klobetasol propionat tidak kurang dari 5000 lempeng teoritis; faktor ikutan puncak klobetasol propionat tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif klobetasol propionat dan beklometason dipropionat berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,6. Hitung jumlah dalam mg, klobetasol propionat, $C_{25}H_{32}ClFO_5$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Klobetasol Propionat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku;* $R_U$ dan $R_S$ berturut-turut adalah perbandingan puncak klobetasol propionat terhadap puncak baku internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. ■

***Tambahan monografi:***

## ▪ CLOBETASOLI PROPIONATIS CREMOR
## Krim Klobetasol Propionat

Krim Klobetasol Propionat adalah klobetasol propionat dalam basis krim yang sesuai. Mengandung $C_{25}H_{32}ClFO_5$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Klobetasol Propionat BPFI*, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. *Senyawa Sejenis A Klobetasol Propionat BPFI* [9α-fluoro-11β-hidroksi-16β-metil 3- okso- androsta -1,4-diena-17 (R) - spiro- 2'- [4'-kloro-5'-etilfuran-3'(2'-4 on]] ($C_{25}H_{30}ClFO_4$, BM 448,96), tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung dari cahaya.

**Identifikasi** Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan masing-masing 10 µl (1) *Larutan uji* yang dibuat sebagai berikut: pindahkan sejumlah krim yang setara dengan 0,75 mg klobetasol propionat ke dalam tabung sentrifuga bertutup 25-ml, tambahkan 10 ml *metanol P* dan tutup. Panaskan dalam tangas air pada suhu 60° selama lebih kurang 4 menit, angkat tabung, kocok kuat-kuat. Ulangi pemanasan dan pengocokan. Dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan 3,5 ml air, dan campur. Sentrifus pada lebih kurang 3500 rpm selama lebih kurang 10 menit. Pindahkan lebih kurang 5 ml beningan dalam corong pisah 100 ml, tambahkan 1 g *natrium klorida P* dan 10 ml air, campur. Ekstraksi dengan 5 ml *kloroform P* dengan pengocokan selama 1 menit, kumpulkan lapisan bawah dan uapkan dengan aliran uap nitrogen sampai kering. Larutkan residu dalam lebih kurang 0,5 ml *kloroform P*. (2) *Larutan baku* yang menggunakan *Klobetasol Propionat BPFI* dengan kadar yang sama dengan *Larutan uji*, lakukan uji *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281> dengan menggunakan *kloroform P-aseton P-etanol P* (100:10:5) sebagai fase gerak.

**Batas mikroba** <51> Memenuhi persyaratan uji *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli* dan *Salmonella sp* dan jumlah seluruh koloni mikroba aerob tidak lebih dari 100 koloni per g.

**Isi minimum** <861> Memenuhi syarat.

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

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

*Larutan baku internal, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Klobetasol Propionat.*

*Fase gerak* Buat campuran *asetonitril P, natrium fosfat monobasa 0,05 M* (atur pH hingga 5,5 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida 50%*) dan *metanol P* (95:85:20), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah krim yang setara dengan lebih kurang 1,0 mg klobetasol propionat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal* dan 15,0 ml *metanol P*. Kocok kuat-kuat untuk mendispersikan krim dan sentrifus pada kecepatan lebih kurang 3500 rpm selama lebih kurang 10 menit. Saring beningan melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif untuk klobetasol propionat, beklometason dipropionat berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,6. Hitung jumlah dalam mg, klobetasol propionat, $C_{25}H_{32}ClFO_5$, dalam krim yang digunakan dengan rumus:

$$25C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Klobetasol Propionat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku;* $R_U$ dan $R_S$ berturut-turut adalah perbandingan puncak Klobetasol Propionat terhadap puncak baku internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam tube atau dalam wadah tertutup rapat, simpan pada suhu ruang yang terkontrol. Jangan didinginkan.

## CLOMIFENI CITRAS
### Klomifen Sitrat

***Perubahan:***
$C_{26}H_{28}ClNO.C_6H_8O_7$ BM ▪598,08▪

***Perubahan:***
**Baku pembanding** *Klomifen Sitrat BPFI;* tidak boleh dikeringkan; lakukan *Penetapan Kadar Air* <1031> *Metode I*▪ pada saat akan digunakan▪. ▪Simpan dalam wadah tertutup rapat▪ *Senyawa Sejenis A Klomifen BPFI* ▪ [(E,Z) 2-[4-(1,2-Difeniletenil)fenoksi] ▪-N,N-dietil etanamina hidroklorida] ▪ ($C_{26}H_{29}NOHCl$, BM 407,98)▪ tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. ▪Simpan dalam wadah tertutup rapat.▪

***Perubahan:***
**Identifikasi**

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan ▪20▪ µg per ml dalam *asam klorida 0,1 N* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Klomifen Sitrat BPFI*.

***Perubahan:***
**Isomer-Z** ▪Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

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

*Prosedur* Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 50µl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung persentase Isomer-Z dari klomifen sitrat yang digunakan dengan rumus:

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

$r_Z$ adalah respons puncak isomer-Z dalam *Larutan uji;* $r_i$ adalah jumlah semua respons puncak dari *Larutan uji*.▪

***Perubahan:***
▪**Senyawa sejenis** *Senyawa sejenis A klomifen* tidak lebih dari 2,0%; tiap cemaran tidak lebih dari 0,5% dan jumlah cemaran tidak lebih dari 2,0%.

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

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

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Klomifen Sitrat BPFI,* larutkan dalam *Fase gerak,* encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap hingga kadar lebih kurang 1,0 µg per ml.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 290 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L26*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk senyawa sejenis A klomifen, isomer-Z dan isomer-E berturut-turut adalah lebih kurang 0,9; 1,0 dan 1,2; resolusi, *R*, antara senyawa sejenis A klomifen dan isomer-Z tidak kurang dari 1,0 dan resolusi, *R*, antara isomer-Z dan isomer-E tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* efisiensi kolom tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis untuk isomer-E; faktor ikutan tidak lebih dari 3,0 untuk isomer-E; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% untuk isomer-E dan isomer-Z.

*Prosedur* Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 50 µl) *Larutan uji*▪ ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase tiap cemaran dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

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

$r_i$ adalah respons puncak tiap cemaran; $r_s$ adalah jumlah respons semua puncak.

***Perubahan:***

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

▪*Fase gerak* Buat campuran *metanol P*-air-*trietilamina P* (55:45:0,3), saring dan awaudarakan. Atur pH hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P*. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku [Catatan Gunakan alat kaca aktinik rendah].* Timbang saksama sejumlah *Klomifen Sitrat BPFI,* larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan bertahap bila perlu dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, saring. Pipet 10 ml larutan masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

*Larutan kesesuaian sistem* Larutkan sejumlah *Senyawa Sejenis A Klomifen BPFI* dan *Klomifen Sitrat BPFI* dalam *Fase gerak* hingga diperoleh larutan berturut-turut dengan kadar lebih kurang 0,002 dan 0,05 mg per ml.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 233 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L26.* Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk senyawa sejenis A klomifen, isomer-Z dan isomer -E berturut-turut adalah lebih kurang 0,9; 1,0 dan 1,2; resolusi, *R*, antara senyawa sejenis A klomifen dan isomer-Z tidak kurang dari 1,0 dan resolusi, *R*, antara isomer-Z dan isomer-E tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* efisiensi kolom tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis untuk isomer-E; faktor ikutan tidak lebih dari 3,0 untuk isomer-E; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% untuk isomer-E dan isomer-Z.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, klomifen sitrat, $C_{26}H_{28}ClNO.C_6H_8O_7$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100C\left(\frac{r_{UE}+r_{UZ}}{r_{SE}+r_{SZ}}\right)$$

*C* adalah kadar *Klomifen Sitrat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; $r_{UE}$ dan $r_{UZ}$ berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* untuk isomer-E dan isomer-Z; $r_{SE}$ dan $r_{SZ}$ berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan baku* untuk isomer-E dan isomer-Z.

**Wadah dan penyimpanan** Simpan dalam wadah tertutup rapat.▪

## CLOMIFENI CITRATIS COMPRESSI
## Tablet Klomifen Sitrat

***Perubahan:***

**Baku pembanding** *Klomifen Sitrat BPFI;* Tidak boleh dikeringkan; lakukan *Penetapan Kadar Air* <1031>. *Metode 1*▪pada saat akan digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat ▪*Senyawa Sejenis A Klomifen BPFI*▪ [(E,Z)-2-[4-(1,2-Difeniletenil) fenoksi]-N,N–dietilamin. hidroklorida] ▪ ($C_{26}H_{29}NO$ HCl, BM 407,98) ▪; ▪tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.▪

***Perubahan:***

**Identifikasi** Masukkan serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 30 mg klomifen sitrat ke dalam tabung sentrifuga yang berisi lebih kurang 30 ml larutan *metanol P* dalam *asam klorida 0,1 N* (1 dalam 2). Tutup tabung, masukkan dalam tangas air pada suhu lebih kurang 37° selama 15 menit, kocok sesekali. Sentrifus, pisahkan beningan dan masukkan ke dalam corong pisah. Ekstraksi mula-mula dengan 40 ml *heksan P,* kemudian dua kali, tiap kali dengan 25 ml *heksan P;* buang ekstrak. Basakan larutan dengan *natrium hidroksida 1 N,* ▪ ekstraksi endapan basa mula-mula dengan dengan 50 ml *heksan P,* kemudian ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 25 ml *heksan P,* cuci kumpulan ekstrak dua kali dengan air. Keringkan ekstrak menggunakan *natrium sulfat anhidrat P,* uapkan heksan, dengan menurunkan tekanan. Larutkan residu dengan lebih kurang 1,0 ml *karbon disulfida P.* Ukur serapan spektrum inframerah larutan uji dan larutan baku *Klomifen Sitrat BPFI,* yang dibuat dengan cara yang sama, seperti yang tertera pada *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>.▪

***Perubahan:***

**Disolusi** <1231>

*Media disolusi*: 900 ml air.

*Alat tipe 1*: 100 rpm.

*Waktu*: ▪30▪ menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah $C_{26}H_{28}ClNO.C_6H_8O_7$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji, jika perlu diencerkan dengan *asam klorida 0,1 N,* dan serapan larutan baku *Klomifen Sitrat BPFI* dalam media▪ yang sama ▪ pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 232 nm.

*Toleransi* Dalam waktu ▪30▪ menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{26}H_{28}ClNO.C_6H_8O_7$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

***Perubahan:***

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

*Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Klomifen Sitrat.*

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg klomifen sitrat, masukkan ke dalam▪ labu tentukur 100-ml. Tambahkan ▪lebih kurang 50 ml *Fase gerak,* aduk menggunakan pengaduk magnetik selama ▪30▪ menit. Keluarkan pengaduk magnetik dari dalam labu, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, dan ▪saring. Pipet 10 ml larutan masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda dan saring, buang 10 ml filtrat pertama. ▪ *[Catatan Larutan stabil selama 24 jam].*

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, klomifen sitrat, $C_{26}H_{28}ClNO.C_6H_8O_7$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$1000C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

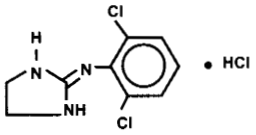
*C* adalah kadar *Klomifen Sitrat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**▪Wadah dan penyimpanan** Simpan dalam wadah tertutup baik dan terlindung dari cahaya.▪

***Perubahan monografi:***

**▪CLONIDINI HYDROCHLORIDUM**

**Klonidin Hidroklorida**




*2-[(2,6-Diklorofenil)imino]imidazolidina monohidroklorida* [4205-91-8]

$C_9H_9Cl_2N_3.HCl$ BM 266,55

Klonidin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_9H_9Cl_2N_3.HCl$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

**Baku pembanding** *Klonidin Hidroklorida BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

**Identifikasi**

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

B. Serapan ultraviolet larutan dalam *asam klorida 0,01 N* (1 dalam 3000) pada panjang gelombang serapan 272 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

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

**pH** <1071> Antara 3,5 dan 5,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 20).

**Susut pengeringan** <1121> Tidak lebih dari 0,5%, lakukan pengeringan pada suhu 105° sampai bobot tetap.

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

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

*Larutan uji* Larutkan 200 mg zat dalam *metanol P* dan encerkan hingga 2,0 ml.

*Larutan baku* Larutkan sejumlah *Klonidin Hidroklorida BPFI* dalam *metanol P* hingga kadar larutan 100 mg per ml.

*Enceran larutan baku* Encerkan sejumlah *Larutan baku* secara bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 100 µg per ml.

*Prosedur* Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µl *Larutan uji, Larutan baku* dan *Enceran larutan baku* pada lempeng kromatografi yang dilapisi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi fase gerak *toluen P- dioksan P- etanol mutlak P- amonium hidroksida P* (10:8:2:1) dan biarkan fase gerak merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap, dan lakukan pengeringan pada suhu 100° selama 1 jam. Celupkan lempeng ke dalam bejana berisi larutan encer natrium hipoklorit yang mengandung klorin 0,5%, hingga tiga per empat tinggi lempeng; keringkan dalam lemari asam dengan aliran udara selama 1 jam dan semprot dengan *kanji kalium iodida LP:* Nilai *Rf* bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku.* Ukuran dan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji,* tidak lebih intensif dari *Enceran larutan baku* (0,1%) dan jumlah intensitas seluruh bercak tidak lebih dari 0,2%.

**Penetapan kadar** Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, larutkan dalam lebih kurang 80 ml *asam asetat glasial P,* tambahkan 15 ml *raksa (II) asetat LP* dan titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV,* tentukan titik akhir secara potensiometrik menggunakan elektroda kaca dan elektroda kalomel yang mengandung *litium perklorat 0,1 N* dalam *asam asetat glasial P* seperti yang tertera pada *Titrimetri* <711>. Lakukan penetapan blangko.

*1 ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 26,66 mg $C_9H_9Cl_2N_3.HCl$*

**Wadah dan penyimpanan** Simpan dalam wadah tertutup rapat pada suhu $25^0$ diperbolehkan antara $15^0$ sampai $30^0$. ■

***Perubahan monografi:***

**▪CLONIDINI HYDROCHLORIDI COMPRESSI**
**Tablet Klonidin Hidroklorida**

Tablet Klonidin Hidroklorida mengandung klonidin hidroklorida, $C_9H_9Cl_2N_3.HCl$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Klonidin Hidroklorida BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105° hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

**Identifikasi**

A. Waktu retensi klonidin hidroklorida *Larutan uji* sesuai dengan klonidin hidroklorida *Larutan baku* pada *Penetapan kadar.*

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

*Larutan uji* Masukkan sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 1 mg klonidin hidroklorida ke dalam corong pisah yang berisi 30 ml air dan 5 ml *natrium hidroksida 1 N.* Goyang perlahan hingga larut dan ekstraksi dengan 20 ml *kloroform P.* Biarkan lapisan memisah dan saring ekstrak kloroform. Uapkan filtrat hingga kering dan larutkan residu dalam 0,1 ml *metanol P.*

*Larutan baku* Buat larutan *Klonidin Hidroklorida BPFI* dalam *metanol P* yang mengandung 10 mg per ml.

*Prosedur* Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan secara terpisah masing-masing 2 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi yang dilapisi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi fase gerak *metanol P-amonium hidroksida P* (200:3) dan biarkan fase gerak merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, beri tanda permukaan fase gerak dan biarkan fase gerak menguap. Amati lempeng dibawah sinar ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm. Harga *Rf* bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku.*

**Disolusi** <1231>

*Media disolusi*: 500 ml *asam klorida 0,01 N.*

*Alat tipe 2*: 50 rpm.

*Waktu*: 30 menit.

*Prosedur* Gunakan *asam klorida 0,01 N* sebagai pengganti *Fase gerak* untuk membuat *Larutan baku persediaan* dan *Larutan baku klonidin hidroklorida,* tentukan jumlah $C_9H_9Cl_2N_3.HCl$ terlarut, menggunakan prosedur seperti yang tertera pada *Penetapan kadar,* jika perlu lakukan modifikasi.

*Toleransi* Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_9H_9Cl_2N_3.HCl$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

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

*Fase gerak* Larutkan 1,1 g *natrium 1-oktanasulfonat P* dalam 500 ml air, tambahkan 500 ml *metanol P* dan 1 ml *asam fosfat P,* campur. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N.* Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih kecil dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku persediaan klonidin hidroklorida* Timbang saksama sejumlah *Klonidin Hidroklorida BPFI,* larutkan dalam *Fase gerak,* jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap hingga kadar lebih kurang 100 µg per ml.

*Larutan baku persediaan 2,6-dikloroanilin* Masukkan lebih kurang 12 mg 2,6-dikloroanilin ke dalam labu tentukur 100-ml dan tambahkan *Fase gerak* sampai tanda. Encerkan larutan secara kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 12 µg per ml.

*Larutan baku* Masukkan 2,0 ml *Larutan baku persediaan* klonidin hidroklorida ke dalam labu tentukur 200-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Larutan ini mengandung klonidin hidroklorida lebih kurang 1 µg per ml.

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk yang setara dengan lebih kurang 0,1 mg klonidin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 60 ml *Fase gerak,* kocok secara mekanik selama 15 sampai 30 menit dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Sentrifus sebagian larutan hingga jernih.

*Larutan kesesuaian sistem* Pindahkan 2,0 ml *Larutan baku persediaan* klonidin hidroklorida dan 20,0 ml *Larutan baku persediaan 2,6-dikloroanilin* ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L7* yang telah dideaktivasi untuk senyawa basa. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% untuk puncak klonidin. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* efisiensi kolom ditentukan dari puncak klonidin tidak kurang dari 3500 lempeng teoritis dan faktor ikutan untuk puncak klonidin tidak lebih dari 1,5. Waktu retensi relatif klonidin dan 2,6-dikloroanilin berturut-turut adalah lebih kurang 0,5 dan 1,0.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, klonidin hidroklorida, $C_9H_9Cl_2N_3.HCl$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$0{,}1C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Klonidin Hidroklorida BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Simpan dalam wadah tertutup baik. ▪

***Tambahan monografi :***
**CODEINI PHOSPHATIS COMPRESSI**
**Tablet Kodein Fosfat**

Tablet Kodein Fosfat mengandung kodein fosfat, $C_{18}H_{21}NO_3.H_3PO_4.\ ½\ H_2O$ tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Kodein Fosfat BPFI,* merupakan bentuk hemihidrat dari kodein fosfat. Lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 18 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

**Identifikasi**

A. Digesti sejumlah serbuk tablet, setara dengan lebih kurang 100 mg kodein fosfat, dengan 15 ml air dan 5 ml *asam sulfat 2 N* selama 1 jam. Saring jika perlu dan cuci residu yang tidak larut dengan sedikit air. Basakan filtrat dengan *amonium hidroksida 6 N.* Ekstraksi beberapa kali dengan sejumlah kecil *kloroform P,* uapkan ekstrak kloroform di atas tangas uap sampai kering, dan keringkan pada 80° selama 4 jam, lakukan penetapan spektrum inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P,* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Kodein Fosfat BPFI.*

B. Digesti sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg kodein fosfat dengan 100 ml air dan 2 tetes *asam sulfat 2 N* selama 15 menit dengan pengocokan sesering mungkin, saring. Netralkan 5 ml filtrat dengan *amonium hidroksida 6 N,* dan tambahkan *perak nitrat LP*: terbentuk endapan kuning dari perak fosfat, dan endapan akan larut dalam *asam nitrat encer P* dan *amonium hidroksida 6 N.*

**Disolusi** <1231>

*Media disolusi*: 900 ml air.

*Alat tipe 2*: 50 rpm.

*Waktu*: 45 menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah $C_{18}H_{21}NO_3.H_3PO_4.½H_2O$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan larutan baku *Kodein Fosfat BPFI* dalam media yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 284 nm.

*Toleransi* Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{18}H_{21}NO_3.H_3PO_4.½H_2O$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

*Prosedur untuk Keseragaman kandungan* Masukkan 1 tablet yang telah diserbukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 25 ml air, kocok sampai larut. Encerkan dengan air sampai tanda. Saring jika perlu, buang 20 ml filtrat pertama. Pindahkan sejumlah volume filtrat yang setara dengan lebih kurang 6 mg kodein fosfat ke dalam labu tentukur 50-ml yang berisi 2 ml *asam klorida 3 N*, encerkan dengan air sampai tanda (*Larutan uji*). Larutkan *Kodein Fosfat BPFI* dalam *asam klorida 0,1 N* dan encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan pelarut yang sama hingga diperoleh *Larutan baku* dengan kadar lebih kurang 120 µg per ml. Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 284 nm, dengan air sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, kodein fosfat, $C_{18}H_{21}NO_3.H_3PO_4.½H_2O$, pada serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$2{,}5\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)\left(\frac{406{,}37}{397{,}37}\right)$$

*C* adalah kadar *Kodein Fosfat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*, *V* adalah volume dalam ml filtrat yang digunakan, $A_U$ dan $A_S$ adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku,* 406,37 dan 397,37 adalah berat molekul dari kodein fosfat hemihidrat dan kodein fosfat anhidrat.

**Morfin** 1 ml filtrat dari uji *Identifikasi* cara *B* memenuhi syarat *Morfin* seperti yang tertera pada *Kodein Fosfat*.

**Penetapan kadar** Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, setara lebih kurang 150 mg kodein fosfat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 20 ml *asam sulfat 0,5 N* dan kocok campuran sesekali selama 2 jam. Tambahkan air sampai tanda, dan saring melalui penyaring krusibel. Masukkan sejumlah volume filtrat yang setara dengan tidak kurang dari 75 mg kodein fosfat ke dalam corong pisah, basakan dengan *amonium hidroksida 6 N*, dan ekstraksi beberapa kali dengan 15 ml *kloroform P* untuk mendapatkan total alkaloid. Uapkan campuran larutan kloroform pada penangas uap sampai mendekati kering. Larutkan residu dengan lebih kurang 2 ml *metanol P*, jika perlu panaskan , tambahkan *merah metil LP*, dan titrasi dengan *asam sulfat 0,02 N LV* sampai warna merah muda pucat. Tambahkan lebih kurang 40 ml *air bebas karbondioksida P* dan lanjutkan titrasi dengan *asam sulfat 0,02 N LV*.

*1 ml asam sulfat 0,02 N setara dengan 8,128 mg* $C_{18}H_{21}NO_3.H_3PO_4.\frac{1}{2}H_2O$.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup baik. Tidak tembus cahaya.▪

## CYPROHEPTADINI HYDROCHLORIDI COMPRESSI
**Tablet Siproheptadin Hidroklorida**

***Perubahan:***
**Baku pembanding** *Siproheptadin Hidroklorida BPFI;* ▪Tidak boleh dikeringkan, tetapkan kadar air secara titrimetri jika digunakan untuk analisis kuantitatif. Simpan dalam wadah tertutup rapat.▪

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

*Larutan asam metansulfonat* Buat larutan *asam metansulfonat P* dalam air (3:1000).

*Fase gerak* Buat campuran *asetonitril P-isopropanol P-Larutan asam metansulfonat* (20:15:65). Atur pH hingga 4,0±0,05 dengan penambahan *trietilamin P* saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Siproheptadin Hidroklorida BPFI,* 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* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 285 nm dan kolom 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju aliran lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam 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, $C_{21}H_{21}N.HCl$, dalam tiap tablet yang digunakan dengan rumus:

$$1000\left(\frac{C}{N}\right)\left(\frac{r_U}{rS}\right)$$

*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.*▪

## CYTARABINUM
**Sitarabin**

***Perubahan:***
Sitarabin mengandung tidak kurang dari ▪98,0%▪ dan tidak lebih dari ▪102,0%▪ $C_9H_{13}N_3O_5$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

***Perubahan:***
**Baku pembanding** *Sitarabin BPFI;*▪▪ lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. ▪Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung dari cahaya. ▪*Urasil Arabinosida BPFI* tidak boleh dikeringkan.▪ Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung dari cahaya. *Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusikan seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.▪

***Perubahan:***
**Identifikasi**

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

***Hilangkan persyaratan:***
▪**Senyawa sejenis** Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan uridin baku* Timbang saksama sejumlah *uridin P* dan larutkan dalam air hingga kadar 0,20 mg per ml.

*Larutan sitarabin baku* Timbang saksama sejumlah *Sitarabin BPFI,* larutkan dalam air hingga kadar 0,20 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah zat uji, larutkan dalam air hingga kadar 40,0 mg per ml.

*Prosedur* Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji, Larutan uridin baku, Larutan sitarabin baku* pada lempeng kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak campuran *metil etil keton P-aseton P*-air (65:20:15). Biarkan fase gerak merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Bercak lain selain bercak utama kromatogram *Larutan uji* dengan harga *Rf* sesuai dengan bercak utama kromatogram *Larutan uridin baku,* sesuai dengan tidak lebih dari 0,5% uridin; jumlah intensitas bercak lain pada *Larutan uji* tidak lebih intensif dari bercak utama *Larutan sitarabin baku* (0,5%).▪

***Tambahan persyaratan:***
▪**Kemurnian kromatografi** Tiap cemaran tidak lebih dari 0,10% dan cemaran total tidak lebih dari 0,30% (termasuk urasil arabinosida).
Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Dapar fosfat* Buat larutan yang mengandung *natrium fosfat monobasa 0,01 M* dan *natrium fosfat dibasa 0,01 M* dalam wadah yang sesuai. Atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 0,1 M* atau *asam fosfat 0,1 M.*

*Larutan A* Buat campuran *Dapar fosfat-metanol P* (49:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Buat larutan segar.

*Larutan B* Buat campuran *Dapar fosfat-metanol P* (7:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Buat larutan segar.

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

*Larutan kesesuaian sistem* Larutkan sejumlah *uridin P, Urasil Arabinosida BPFI* dan *Sitarabin BPFI* dalam air, hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,02; 0,02 dan 5,0 mg per ml.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Sitarabin BPFI,* larutkan dalam air dan encerkan secara kuantitatif dan bertahap hingga kadar lebih kurang 4 µg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 25 mg sitarabin, masukkan ke dalam labu tentukur 5-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda *[Catatan Larutan dibuat segar].*

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1.* Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Atur kromatografi untuk menetapkan variasi volume campuran *Larutan A* dan *Larutan B,* pada saat penyuntikan persentase *Larutan B* 0%, komposisi ini dipertahankan selama 10 menit. Persentase *Larutan B* secara linier dinaikkan hingga 100% selama periode 10 menit, komposisi ini dipertahankan selama 5 menit. Selanjutnya persentase *Larutan B* secara linier diturunkan hingga 0% selama periode 5 menit. Biarkan selama 20 menit untuk keseimbangan sistem. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk urasil, uridin, urasil arabinosida dan sitarabin berturut-turut adalah lebih kurang 0,55; 1,14; 1,62 dan 1,0; *resolusi, R,* antara sitarabin dan uridin tidak kurang dari 1,25. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam respons puncak seperti tertera pada *Prosedur,* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

*Prosedur* Suntikkan sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak. Hitung persentase *urasil arabinosida* dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$500\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{r_i}{1{,}34r_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Sitarabin BPFI,* dalam mg per ml *Larutan baku; W* adalah bobot zat uji dalam mg; *1,34* adalah faktor respons relatif untuk urasil arabinosida; $r_i$ adalah respons puncak urasil arabinosida dalam *Larutan uji;* $r_S$ adalah respons puncak *Sitarabin BPFI* dalam *Larutan baku.*
Hitung persentase semua cemaran dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$500\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{r_i}{Fr_s}\right)$$

*C* adalah kadar *Sitarabin BPFI,* dalam mg per ml *Larutan baku; W* adalah bobot zat uji dalam mg; $r_i$ adalah respons puncak tiap cemaran dalam *Larutan uji;* $r_S$ adalah respons puncak *Sitarabin BPFI* dalam *Larutan baku; F* adalah faktor respons relatif sebanding dengan 2,5 puncak urasil dengan waktu retensi relatif 0,55; 1,5 untuk puncak dengan waktu retensi relatif 0,38: 0,43 dan 1,14; dan 1,0 untuk semua puncak lain.▪

***Tambahan persyaratan:***

▪**Syarat lain** Jika pada etiket dinyatakan Sitarabin steril harus memenuhi persyaratan *Uji Sterilitas* <71> dan *Endotoksin bakteri* seperti yang tertera pada *Sitarabin untuk Injeksi*. Jika pada etiket dinyatakan Sitarabin untuk pembuatan sediaan injeksi, harus memenuhi uji *Endotoksin bakteri* seperti yang tertera pada *Sitarabin untuk Injeksi*.

***Perubahan:***

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

▪*Dapar fosfat* Larutkan 730 mg *natrium fosfat monobasa P* dan 1,4 g *natrium fosfat dibasa P* dalam 1000 ml air, campur dan saring.

*Fase gerak* Buat campuran *Dapar fosfat-metanol P* (95:5), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Sitarabin BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan air hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

*Larutan resolusi* Timbang saksama sejumlah *Urasil Arabinosida BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Larutan baku* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

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

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*; waktu retensi relatif untuk sitarabin dan urasil arabinosida berturut-turut adalah 1,0 dan 1,3; dan resolusi, *R*, antara sitarabin dan urasil arabinosida tidak kurang dari 2,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti tertera pada *Prosedur;* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan setelah dilakukan kromatografi secara sempurna, bilas kolom dengan campuran air-metanol P (7:3)]*.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, sitarabin, $C_9H_{13}N_3O_5$, dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

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

*C* adalah kadar *Sitarabin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku;* $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.▪

***Tambahan persyaratan:***

▪**Penandaan** Jika digunakan dalam pembuatan sediaan injeksi; pada etiket dicantumkan steril atau digunakan dalam proses pembuatan sediaan injeksi.▪

***Tambahan monografi:***

▪**CYTARABINUM PRO INJECTIONE**

**Sitarabin untuk Injeksi**

Sitarabin untuk injeksi mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% $C_9H_{13}N_3O_5$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Sitarabin BPFI*; lakukan pengeringan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung dari cahaya. *Urasil Arabinosida BPFI* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat terlindung dari cahaya. *Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusikan seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

**Larutan terkonstitusi** Pada saat digunakan, larutan terkonstitusi memenuhi persyaratan *Larutan terkonstitusi* seperti yang tertera pada *Injectiones*.

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

**Endotoksin bakteri** <201> Tidak lebih dari 0,07 unit Endotoksin FI per mg.

**pH** <1071> Antara 4,0 dan 6,0; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung setara dengan 10 mg sitarabin per ml.

**Air** <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 3,0%.

**Syarat lain** Memenuhi syarat *Uji Sterilitas* <71>, *Keseragaman Sediaan* <911> dan *Penandaan* pada *Injectiones*. Bahan obat yang terdapat dalam vial memenuhi syarat yang tertera pada *Sitarabin*.

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

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

*Dapar fosfat, Fase gerak, Larutan baku, Larutan resolusi* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Sitarabin.*

*Larutan uji* Konstitusi secara terpisah 5 vial sitarabin untuk injeksi dalam sejumlah volume air sesuai dengan volume yang tertera pada etiket. Kumpulkan dan campur larutan terkonstitusi dalam wadah yang sesuai. Ukur saksama sejumlah volume larutan terkonstitusi setara dengan 100 mg sitarabin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, sitarabin, $C_9H_{13}N_3O_5$, dalam larutan terkonstitusi yang digunakan dengan rumus:

$$1000C\left(\frac{r_u}{r_S}\right)$$

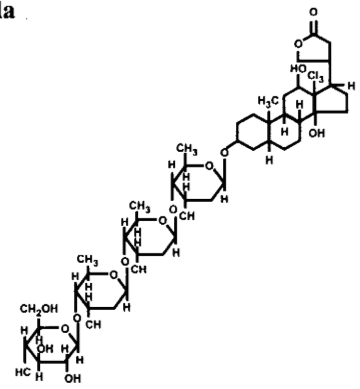
*C* adalah kadar *Sitarabin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*, $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam *Wadah* untuk *padatan steril* seperti yang tertera pada *Injectiones.* ■

***Perubahan monografi:***

■**DESLANOSIDUM**

**Deslanosida**



*Deasetillanatosida C* [17598-65-1]

$C_{47}H_{74}O_{19}$ BM 943,08

Deslanosida mengandung $C_{47}H_{74}O_{19}$ tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 103,0% dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

**Pemerian** Hablur atau serbuk hablur putih, higroskopis.

**Kelarutan** Praktis tidak larut dalam air; sangat sukar larut dalam etanol; pada kelembaban rendah akan kehilangan air.

**Baku pembanding** *Deslanosida BPFI* lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Senyawa bersifat higroskopis.

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

Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl larutan dalam *metanol P* yang mengandung (1) zat uji 4 mg per ml dan (2) *Deslanosida BPFI* 4 mg per ml pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak campuran *metilen klorida P-metanol P*-air (130:36:3), biarkan fase gerak merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng biarkan fase gerak menguap. Semprot lempeng dengan *asam perklorat P* encer (1 dalam 20), panaskan pada suhu 100° selama 3 menit. Dinginkan, amati di bawah cahaya ultraviolet: harga *Rf* bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku.*

**Rotasi optik** <1081> Antara +7,0° dan +8,5°; lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* 20 mg per ml dalam *piridina anhidrat P.*

**Susut pengeringan** <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 100° hingga bobot tetap, menggunakan 500 mg zat.

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

**Penetapan kadar**

*Larutan baku* Timbang saksama *Deslanosida BPFI,* larutkan dan encerkan secara bertahap dengan *etanol P* hingga kadar lebih kurang 200 µg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 20 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *etanol P* sampai tanda.

*Prosedur* Pipet masing-masing 3,0 ml *Larutan baku, Larutan uji* dan *etanol P* sebagai blangko ke dalam labu Erlenmeyer 25 ml yang berbeda. Masing-masing labu uapkan dengan pemanasan hati-hati dan dengan bantuan aliran udara hingga kering. Dinginkan dalam desikator hampa udara selama 30 menit. Pada masing-masing labu tambahkan 15,0 ml *asam-besi (III) klorida LP,* biarkan larutan dalam tempat terlindung dari cahaya pada suhu tidak lebih dari 30° selama 15 menit sambil terus dikocok, saring melalui penyaring wol kaca halus. Ukur secara berurutan serapan, *Larutan baku*, *Larutan uji* dan blangko pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 590 nm. Ulangi pengukuran setiap interval selama 2 menit hingga diperoleh serapan maksimum. Hitung jumlah dalam mg, deslanosida, $C_{47}H_{74}O_{19}$, dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$0{,}1C\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Deslanosida BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku; $A_U$* dan $A_S$ berturut-turut adalah serapan maksimum *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. Simpan pada suhu 25°, diperbolehkan antara 15° dan 30°.▪

***Perubahan monografi:***

▪**DESLANOSIDI INJECTIO**
**Injeksi Deslanosida**

Injeksi Deslanosida adalah larutan steril deslanosida dalam pelarut yang sesuai. Mengandung, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% $C_{47}H_{74}O_{19}$ dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung gliserin.

**Baku pembanding** *Deslanosida BPFI*; lakukan pengeringan dalam ruang hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* hingga bobot tetap sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. Senyawa bersifat higroskopis.

**Identifikasi** Masukkan sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 2 mg deslanosida ke dalam corong pisah kecil, ekstraksi dengan 25 ml campuran *kloroform P-etanol P* (7:3). Masukkan ekstrak ke dalam labu Erlenmeyer 10 ml, uapkan di atas tangas uap hingga kering, larutkan residu dalam 500 µl *metanol P.* Gunakan 5 µl larutan yang diperoleh. Lanjutkan penetapan seperti yang tertera pada uji *Identifikasi* dalam *Deslanosida* dimulai dengan "Totolkan 5 µl larutan".

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

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

**Penetapan kadar**

*Larutan baku* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Deslanosida.*

*Larutan uji* Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 600 µg deslanosida, masukkan dalam corong pisah, tambahkan 50 ml air dan 1 ml *asam sulfat 2 N.* Lakukan ekstraksi 4 kali masing-masing dengan 30 ml campuran *kloroform P- n-propanol P* (5:1). Cuci tiap bagian ekstraksi dalam corong pisah lainnya yang berisi 5 ml air dan saring melalui kapas yang sebelumnya dibasahi dengan *kloroform P.* Kumpulkan ekstrak dan uapkan di atas tangas uap dengan bantuan aliran udara hingga kering. Pindahkan residu ke dalam labu Erlenmeyer 25 ml dengan bantuan sedikit campuran *kloroform P- n-propanol P.*

*Prosedur* Masukkan masing-masing 3,0 ml *Larutan baku* dan *etanol P* sebagai blangko ke dalam labu Erlenmeyer 25 ml. Terhadap larutan ini dan *Larutan uji,* lakukan seperti yang tertera pada *Prosedur* pada *Penetapan kadar* dalam *Deslanosida* dimulai dengan uapkan dengan pemanasan hati-hati". Hitung jumlah dalam µg, deslanosida, $C_{47}H_{74}O_{19}$, dalam tiap ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

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

*C* adalah kadar *Deslanosida BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku; V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; $A_U$ dan $A_S$ berturut-turut adalah serapan maksimum *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah dosis tunggal sebaiknya dari kaca tipe I. ▪

**DEXAMETHASONUM**
**Deksametason**

***Perubahan:***

**Baku pembanding** *Deksametason BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. ▪Simpan dalam wadah tertutup rapat.▪

***Perubahan:***

**Identifikasi**

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Deksametason BPFI.* ▪

***Hilangkan persyaratan:***

▪**Cemaran umum** <481>

*Larutan uji* Gunakan campuran *kloroform P-metanol P* (90:10).

*Larutan baku* Gunakan campuran *kloroform P-metanol P* (90:10).

*Fase gerak* Gunakan campuran air–*metanol P* (1,2:8) yang ditambahkan ke dalam campuran *eter P-metilena klorida P* (15:77).

*Penampakan bercak* Gunakan teknik penampakan bercak nomor 1.▪

***Tambahan persyaratan:***

▪**Kemurnian kromatografi** masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan total cemaran tidak lebih dari 2,0%.

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

*Dapar format* Larutkan 1,32 g ammonium format dalam 1 liter air, atur pH hingga 3,6 dengan penambahan *asam format P.*

*Fase gerak* Buat campuran *Dapar format-asetonitril P* (67:33), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 180 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dalam *asetonitril P* sampai tanda. Pindahkan lebih kurang 33 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Dapar format* sampai tanda .

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L11.* Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* efisiensi kolom tidak kurang dari 5000 lempeng teoritis.

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

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

$r_i$ adalah respons puncak masing-masing cemaran; $r_S$ adalah jumlah respons semua puncak.▪

***Tambahan persyaratan:***

**Cemaran senyawa organik mudah menguap** <471>

*Metode IV* memenuhi syarat.

***Perubahan:***

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

*Fase gerak* Buat campuran air-*asetonitril P* (7:3), sedemikian hingga pada laju alir 2 ml per menit, waktu retensi deksametason lebih kurang 7 menit.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Deksametason BPFI,* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 7,5 mg per ml. Encerkan sejumlah volume yang diukur saksama dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 30 mg lakukan seperti yang tertera pada *Larutan baku.*

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah masing-masing sejumlah volume sama (antara 15 µl dan 30 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf yang dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7,* dengan tekanan lebih kurang 1000 psi. ▪Lakukan pada suhu ruang dengan menggunakan alat suntik mikro yang sesuai atau alat suntik otomatis. ▪Atur parameter hingga respons puncak *Larutan baku* 60% skala penuh, simpangan baku relatif pada 5 kali penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%. Ukur respon puncak *Larutan baku* dan *Larutan uji.* Hitung jumlah dalam mg, deksametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

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

*C* adalah kadar *Deksametason BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

***Tambahan monografi :***

▪**DEXAMETHASONI ELIXIR**

**Eliksir Deksametason**

Eliksir Deksametason mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% $C_{22}H_{29}FO_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

**Identifikasi** Uapkan 9 ml *Larutan uji,* yang diperoleh dari *Penetapan kadar,* di atas tangas uap hingga kering, dan larutkan residu dalam 2 ml campuran *metilen klorida P-metanol P* (1:1). Totolkan secara terpisah 5 µl larutan ini dan 5 µl larutan baku *Deksametason BPFI* dalam campuran *metilen klorida P-metanol P* (1:1) yang mengandung 0,5 mg per ml, pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak campuran *kloroform P-aseton P-asam asetat glasial P* (80:40:1) dan biarkan fase gerak merambat lebih kurang tiga per empat panjang lempeng. Angkat lempeng, tandai batas pelarut, dan biarkan fase gerak menguap. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet: harga *Rf* bercak utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku.*

**Etanol** Antara 3,8% dan 5,7%, lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Penetapan Kadar Etanol* <1041> *Metode II*, menggunakan *n-propanol P* sebagai larutan baku internal.

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

*Fase gerak* Buat campuran *asetonitril P*-air (1:2) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Deksametason BPFI*, larutkan dalam campuran *metanol P*–air (1:1), jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap, hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

*Larutan uji* Ukur saksama sejumlah volume eliksir, campuran segar dan bebas dari gelembung udara setara dengan lebih kurang 1 mg deksametason, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml. Encerkan dengan air sampai tanda, dan saring menggunakan penyaring membran yang sesuai.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja
tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 3,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah volume sama (antara 5 µl dan 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, deksametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, dalam tiap ml eliksir yang digunakan dengan rumus:

$$10\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Deksametason BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah volume dalam ml eliksir yang digunakan; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

**Wadah dan penyimpan** Dalam wadah tertutup rapat. ▪

***Tambahan monografi :***

## ▪DEXAMETHASONI INJECTIO
**Injeksi Deksametason**

Injeksi Deksametason adalah larutan steril Deksametason dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% $C_{22}H_{29}FO_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Deksametason BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam, sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]* Rekonstitusikan seluruh isinya, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

**Identifikasi**

A. Lakukan penetapan *Uji Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

*Larutan uji* Masukkan sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 5 mg deksametason ke dalam corong pisah 50 ml, tambahkan 10 ml air, dan ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 20 ml *kloroform P*. Saring lapisan bawah melalui kapas yang telah dijenuhkan dengan *kloroform P*, ke dalam labu Erlenmeyer 50 ml dan uapkan hingga kering. Larutkan sisa dalam 10 ml *kloroform P*.

*Larutan pengembang* Campuran *metilen klorida P-metanol P* (180:16).

*Prosedur* Amati bercak menggunakan larutan 1 bagian *asam p-toluensulfonat P* dalam 5 bagian campuran *etanol P-propilen glikol P* (9:1) diikuti dengan pemanasan.

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

**Endotoksin bakteri** <201> Tidak lebih dari 21,0 unit Endotoksin FI per mg.

**Sterilitas** <71> Memenuhi syarat, lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti yang tertera pada *Uji sterilitas*.

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

**Bahan partikulat** <751> Memenuhi syarat untuk *Injeksi volume kecil*.

**Syarat lain** Memenuhi persyaratan seperti yang tertera pada *Injectiones*.

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

*Fase gerak* Buat campuran *asetonitril P*-air (30:70), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan kesesuaian sistem* Buat larutan dalam *Fase gerak* mengandung lebih kurang 0,3 mg *Deksametason BPFI,* 1,35 mg benzil alkohol, 0,27 mg metilparaben dan 0,03 mg propilparaben per ml.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Deksametason BPFI,* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 7,5 mg per ml. Masukkan 4,0 ml ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda hingga kadar 0,3 mg per ml.

*Larutan uji* Ukur saksama sejumlah volume larutan injeksi setara dengan lebih kurang 30 mg deksametason. Masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm, berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif benzil alkohol, metilparaben, deksametason dan propilparaben berturut-turut adalah lebih kurang 0,4; 0,5; 1,0; dan 1,4; resolusi, *R,* antara puncak benzil alkohol dan metilparaben; metilparaben dan deksametason; deksametason dan propilparaben tidak kurang dari 3. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, deksametason, $C_{22}H_{29}FO_5$, dalam tiap ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

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

*C* adalah kadar *Deksametason BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku; V* adalah volume injeksi dalam ml yang digunakan; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca Tipe I dan tidak tembus cahaya.▪

## DIAETHYLSTILBESTROLUM
### Dietilstilbestrol

***Perubahan:***

**Baku pembanding** *Dietilstilbestrol BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. ▪Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.▪

***Perubahan:***

**Identifikasi**

A. ▪Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per ml dalam *etanol P,* menunjukan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Dietilstilbestrol BPFI*; daya serap masing-masing pada rentang panjang gelombang serapan maksimum 230 nm hingga 350 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.▪

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

***Perubahan:***

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

*Pengencer* Buat campuran *etanol P*-air (1:1).

*Fase gerak* Buat campuran *metanol P*-air (3:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Dietilstilbestrol BPFI,* larutkan dan encerkan secara kuantitatif dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 20 µg per ml.

*Larutan kesesuaian sistem* Larutkan 10 mg *Dietilstilbestrol BPFI* dalam 50 ml *kloroform P,* biarkan di tempat gelap selama tidak kurang dari 5 jam. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, uapkan dengan aliran udara hingga kering. Larutkan residu (isomer cis dan trans-dietilstilbestrol) dalam *Pengencer,* jika perlu sonikasi. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah zat uji, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 20 µg per ml.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm dan berisi bahan pengisi *L1.* Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif trans-dietilstilbestrol dan cis-dietilstilbestrol berturut-turut 1,00 dan 1,33; resolusi, *R,* antara trans-dietilstilbestrol dan cis-dietilstilbestrol tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam respons puncak untuk isomer trans seperti tertera pada *Prosedur:* efisiensi kolom tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

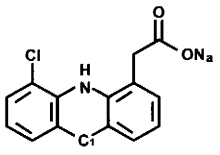
*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak isomer cis dan trans-dietilstilbestrol. Hitung jumlah dalam µg, dietilstilbestrol, $C_{18}H_{20}O_2$, dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$C\frac{(r_{t'u}+1{,}26r_{c'u})}{(r_{t's}+1{,}26r_{c's})}$$

*C* adalah kadar *Dietilstilbestrol BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; $r_{t'u}$ dan $r_{t's}$ berturut–turut adalah respon puncak isomer trans *Larutan uji* dan *Larutan baku*; $r_{c'u}$ dan $r_{c's}$ berturut-turut adalah respon puncak isomer cis *Larutan uji* dan *Larutan baku*.▪

***Tambahan monografi:***

## ▪DICLOFENACI NATRICUM
**Diklofenak Natrium**




*Natrium[o-(2,6-dikloroanilino)fenil]asetat* [15307-79-6]
$C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ BM 318,13

Diklofenak Natrium mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

**Pemerian** Serbuk hablur putih hingga hampir putih; higroskopik. Melebur pada suhu 284°.

**Kelarutan** Mudah larut dalam metanol; larut dalam etanol; agak sukar larut dalam air; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

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

**Identifikasi**

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

B. Waktu retensi puncak diklofenak pada *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan resolusi* yang diperoleh pada *Kemurnian kromatografi.*

C. Residu yang diperoleh dari pemijaran menunjukkan reaksi nyala *Natrium* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

**Warna larutan** Larutan 1 bagian dalam 20 bagian metanol tidak berwarna hingga kuning pucat. Serapan larutan pada dalam sel 1 cm panjang gelombang 440 nm tidak lebih dari 0,050. Gunakan metanol sebagai blangko.

**Kejernihan larutan** Larutan yang dibuat seperti yang tertera pada *Warna larutan* tidak berbeda nyata kejernihannya bila dibandingkan dengan sejumlah metanol yang diperlakukan sama.

**pH** <1071> Antara 7,0 dan 8,5; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 100).

**Susut pengeringan** <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° sampai 110° selama 3 jam.

**Logam berat** <371> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj; buat *Larutan uji* dengan menggunakan gelas piala borosilikat 100-ml atau krus kuarsa. Jika setelah pemijaran pada suhu 500° sampai 600° residu tidak putih sempurna, tambahkan *hidrogen peroksida P* secukupnya untuk melarutkan, panaskan perlahan hingga kering dan pijarkan selama 1 jam. Ulangi perlakuan dengan *hidrogen peroksida P* dan pijarkan hingga residu putih sempurna. Lakukan seperti tertera pada *Larutan uji* dimulai dari "Dinginkan, tambahkan 4 ml *asam klorida 6 N*".

**Kemurnian kromatografi** Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,2% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 0,5%.

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

*Dapar fosfat pH 2,5* Campur sejumlah volume sama *asam fosfat 0,01 M* dan *natrium fosfat monobasa 0,01 M.* Jika perlu atur hingga pH 2,5 ± 0,2 dengan penambahan komponen yang sesuai.

*Fase gerak* Buat campuran *metanol P* dan *Dapar fosfat pH 2,5* (700:300), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Menaikkan jumlah dapar akan meningkatkan resolusi].*

*Pengencer* Buat campuran *metanol P*-air (70:30).

*Larutan resolusi* Buat larutan dalam *Pengencer* yang mengandung 20 µg dietilftalat; 7,5 µg *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFI* dan 0,75 mg *Diklofenak Natrium BPFI* per ml.

*Larutan baku* Buat larutan *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFI* dalam *metanol P* dengan kadar lebih kurang 0,75 mg per ml. Ukur saksama sejumlah volume larutan, encerkan secara kuantitatif dengan *Pengencer* hingga diperoleh larutan dengan kadar 1,5 µg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 75 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm, berisi bahan pengisi *L7* (*end-capped*) Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif dietilftalat, senyawa sejenis A diklofenak dan diklofenak berturut-turut adalah lebih kurang 0,5; 0,6 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak dietilftalat dan senyawa sejenis A diklofenak tidak kurang dari 2,2 dan antara puncak senyawa sejenis A diklofenak dan diklofenak tidak kurang dari 6,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama setelah periode 2,5 kali waktu retensi diklofenak. Hitung persentase senyawa sejenis A diklofenak dalam zat uji dengan rumus:

$$10\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

$r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A diklofenak dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku.* Hitung persentase masing-masing cemaran lain dalam zat uji dengan rumus:

$$10\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{r_i}{r_s}\right)$$

*C* adalah kadar *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku; W* adalah bobot dalam mg, diklofenak natrium dalam *Larutan uji yang digunakan; $r_s$* adalah respons puncak senyawa sejenis A diklofenak *Larutan baku; $r_i$* adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji.*

**Penetapan kadar** Timbang saksama lebih kurang 450 mg zat uji, larutkan dalam 25 ml *asam asetat glasial P*, titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometri. Lakukan penetapan blangko.

*1 ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 31,81 mg $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$*

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

***Tambahan monografi:***

## ▪DICLOFENACI NATRICI COMPRESSI DELAYED-RELEASE

**Tablet Lepas Tunda Diklofenak Natrium**

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.

**Identifikasi**

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

B. Residu yang diperoleh dari pemijaran menunjukkan reaksi nyala *Natrium* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

**Pelepasan Obat** <961> *Metode B.*

*TAHAP ASAM*

*Media disolusi*: 900 ml *asam klorida 0,1 N.*

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

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

*Prosedur* Setelah 2 jam, angkat tiap tablet (atau bagian terbesar tablet jika tablet tidak utuh lagi) dari masing-masing wadahnya. Terhadap tablet tersebut lakukan uji seperti yang tertera pada tahap dapar. Tambahkan 20,0 ml *natrium hidroksida 5 N* pada *asam hidroklorida 0,1 N* yang tersisa dalam tiap wadah, aduk selama 5 menit. Tentukan jumlah $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$, yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji dan serapan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm.

*TAHAP DAPAR*

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

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

*Alat tipe 2: 50 rpm.*

*Larutan baku* Timbang saksama lebih kurang 68 mg *Diklofenak Natrium BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10,0 ml *natrium hidroksida 0,1 N,* encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan 2,0 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml kedua, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Larutan baku mengandung *Diklofenak Natrium BPFI* lebih kurang 0,02 mg per ml.

*Prosedur* Setelah 45 menit, lakukan penetapan jumlah $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan bandingkan dengan serapan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm.

*Toleransi* Harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

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

*Dapar fosfat pH 2,5; Fase gerak; Pengencer; Larutan resolusi* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar.*

*Larutan baku* Buat larutan *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFI* dalam *metanol P* dengan kadar lebih kurang 0,8 mg per ml. Ukur saksama sejumlah volume larutan, encerkan dengan *Pengencer* hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 4 µg per ml.

*Larutan uji* Gunakan *Larutan uji* pada *Penetapan kadar.*

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama setelah 40 menit. Hitung persentase senyawa sejenis A diklofenak dalam tablet dengan rumus:

$$10\left(\frac{C}{A}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku; A* adalah bobot dalam mg, diklofenak natrium dalam tablet yang digunakan untuk pengujian seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A diklofenak dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku:* tidak lebih dari 0,5%.

Hitung persentase masing-masing cemaran lain selain dietilftalat dalam tablet dengan rumus:

$$10\left(\frac{C}{A}\right)\left(\frac{r_i}{r_s}\right)$$

*C* adalah kadar *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku; A* adalah bobot dalam mg, diklofenak natrium dalam tablet yang digunakan untuk pengujian seperti tertera pada *Penetapan kadar*; *ri* adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji.* Definisi yang lain seperti yang tertera di atas. Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 1,5%.

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

*Dapar fosfat pH 2,5* Campur sejumlah volume sama *asam fosfat 0,01 M* dan *natrium fosfat monobasa 0,01 M.* Jika perlu atur hingga pH 2,5 ± 0.2 dengan penambahan komponen yang sesuai.

*Fase gerak* Buat campuran *metanol P - dapar fosfat pH 2,5* (700:300), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Menaikkan jumlah dapar akan meningkatkan resolusi].*

*Pengencer* Buat campuran *metanol P*-air (70:30).

*Larutan baku* Buat larutan *Diklofenak Natrium BPFI* dalam *Pengencer* dengan kadar lebih kurang 0,75 mg per ml.

*Larutan resolusi* Buat larutan dalam *Pengencer* yang mengandung 20 µg *dietilftalat P*, 7,5 µg *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFI* dan 0,75 mg *Diklofenak Natrium BPFI* per ml.

*Larutan uji* Masukkan 20 tablet ke dalam labu tentukur dengan kapasitas yang bila diisi sampai tanda dapat diperoleh larutan dengan kadar diklofenak natrium lebih kurang 0,75 mg per ml Tambahkan *Pengencer* sampai lebih kurang 70% kapasitas labu kocok secara mekanik tidak kurang dari 30 menit untuk menghancurkan tablet. Dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau yang lebih kecil. Gunakan filtrat sebagai *Larutan uji.*

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm, berisi bahan pengisi *L7* (*end-capped*). Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif dietilftalat, senyawa sejenis A diklofenak dan diklofenak masing masing adalah lebih kurang 0,5; 0,6 dan 1.0: resolusi, *R*, antara puncak dietilftalat dan senyawa sejenis A diklofenak tidak kurang dari 2.2 dan antara puncak senyawa sejenis A diklofenak dan diklofenak tidak kurang dari 6,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2.0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, diklofenak natrium, $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{VC}{20}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Diklofenak Natrium BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku; V* adalah volume, dalam ml, labu yang digunakan; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

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

## DILTIAZEMI HYDROCHLORIDI COMPRESSI
**Tablet Diltiazem Hidroklorida**

***Perubahan:***
Tablet Diltiazem ▪Hidroklorida▪ mengandung diltiazem hidroklorida, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

***Perubahan :***
**Baku pembanding** *Diltiazem Hidroklorida BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. ▪Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya▪. *Desasetil Diltiazem Hidroklorida BPFI*, ▪$C_{22}H_{24}N_2O_3S.HCl$, BM 408,95▪ Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. ▪Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

***Perubahan:***
**Disolusi** <1231>
*Media disolusi:* 900 ml air.
*Alat tipe 2:* ▪ 75▪ rpm.
*Waktu:* 30 menit dan 3 jam.
*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji, jika perlu encerkan dengan air, dan serapan larutan baku *Diltiazem Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 240 nm.
*Toleransi* Gunakan kriteria penerimaan untuk waktu disolusi 30 menit: Pada *L1* tidak satu unit pun yang lebih besar dari Q; pada *L2* harga rata-rata adalah sama atau lebih kecil dari Q dan tidak satu unit pun yang lebih besar dari Q + 10%; pada *L3*▪ harga rata-rata adalah sama atau lebih kecil dari Q dan tidak lebih dari 2 unit yang lebih besar dari Q+10% dan tidak satu unit pun yang lebih besar dari Q+25%. Gunakan kriteria dalam *Tabel penerimaan* pada *Uji Disolusi* <1231> untuk waktu disolusi 3 jam. Dalam waktu 30 menit harus larut ▪ tidak lebih dari 60% (Q) dan dalam waktu 3 jam harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

## DYDROGESTERONUM
**Didrogesteron**

***Perubahan:***
**Baku pembanding** *Didrogesteron BPFI;* lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 50° selama 1 jam sebelum digunakan. ▪Simpan dalam wadah tertutup rapat.▪

***Perubahan:***
**Identifikasi**
A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Didrogesteron BPFI.*
B. Spektrum serapan ultraviolet larutan ▪6 µg per ml▪ dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Didrogesteron BPFI*: daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 285 nm, berbeda tidak lebih dari 2,5%.

***Perubahan:***
**Jarak lebur** <1021>▪ Antara 167° dan 171°.

***Perubahan:***
**Rotasi jenis** <1081> Antara ▪-442° dan -462°; lakukan penetapan menggunakan larutan *trikloroetan P*▪ yang mengandung 10 mg per ml.

***Tambahan persyaratan:***
▪ **Kemurnian kromatografi** Jumlah luas puncak selain puncak utama tidak lebih dari 2,0% total luas puncak. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.
*Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar.*
*Larutan uji* Buat larutan zat dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.
*Prosedur* Suntikkan lebih kurang 20 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama tidak kurang dari 20 menit, dan ukur respons puncak.▪

***Perubahan:***

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

*Fase gerak* Buat campuran air-*etanol P*-*asetonitril P* (530:260:210). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Didrogesteron BPFI*, larutkan dan encerkan secara bertahap dan kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 100 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *Fase gerak* sampai tanda. Masukkan 10,0 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

*Larutan kesesuaian sistem* Masukkan 10 mg zat ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 30 ml *etanol P* untuk melarutkan. Tambahkan 1 ml *natrium hidroksida 0,2 N*, panaskan campuran pada 85° selama 10 menit. Dinginkan hingga suhu ruang, netralkan dengan 1 ml *asam klorida 0,2 N*, tambahkan 20 ml *asetonitril P*, encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung didrogesteron dan 17 α-didrogesteron.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm, pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap 20 µl *Larutan kesesuaian sistem*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara didrogesteron dan 17 α-didrogesteron tidak kurang dari 5, simpangan baku relatif respons puncak didrogesteron pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%. Waktu retensi relatif didrogesteron dan 17 α-didrogesteron berturut-turut adalah lebih kurang 1,0 dan 1,3.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, didrogesteron, $C_{21}H_{28}O_2$, dengan rumus:

$$1000C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Didrogesteron BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. ▪

***Tambahan monografi:***

▪ **DYDROGESTERONI COMPRESSI**

**Tablet Didrogesteron**

Tablet Didrogesteron mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% $C_{21}H_{28}O_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Didrogesteron BPFI;* lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 50° selama 1 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

**Identifikasi** Ekstraksi sejumlah serbuk tablet yang mengandung lebih kurang 60 mg didrogesteron dengan 20 ml *metanol P*, saring dan uapkan hingga kering: residu menunjukkan reaksi seperti yang tertera pada uji *Identifikasi A* pada *Didrogesteron.*

**Disolusi** <1231>

*Media disolusi:* 500 ml air yang mengandung *larutan natrium lauril sulfat 0,3%.*

*Alat tipe 2:* 100 rpm.

*Waktu:* 60 menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah $C_{21}H_{28}O_2$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat *Larutan uji*, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan *Larutan baku Didrogesteron BPFI* dengan kadar dan dalam media yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 295 nm.

*Toleransi* Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{21}H_{28}O_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

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

*Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Didrogesteron.*

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama serbuk tablet setara dengan lebih kurang 20 mg didrogesteron, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan lebih kurang 100 ml *Fase gerak*, sonikasi selama 10 menit. Dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

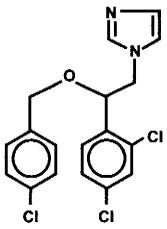
*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg, didrogesteron, $C_{21}H_{28}O_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

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

*C* adalah kadar *Didrogesteron BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup baik.▪

## ECONAZOLI NITRAS
**Ekonazol Nitrat**



dan enantiomer, $HNO_3$

*(±)-1-[2,4-dikloro-β-[(p-klorobenzil)oksi]fenetil]-imidazol nitrat* [68797-31-9]

$C_{18}H_{15}Cl_3N_2O.HNO_3$ BM 444,70

***Perubahan:***
Ekonazol Nitrat mengandung tidak kurang dari ▪98,5%▪ dan tidak lebih dari 101,0% $C_{18}H_{15}Cl_3N_2O.HNO_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

***Perubahan:***
**Pemerian** Serbuk hablur, putih atau hampir putih. ▪

***Perubahan:***
**Kelarutan** Sangat sukar larut dalam air, larut dalam metanol, agak sukar larut dalam metilen klorida, sukar larut dalam etanol. ▪

***Perubahan:***
**Baku pembanding** *Ekonazol Nitrat BPFI;* ▪ tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.▪

***Perubahan:***
**Identifikasi**

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

***Tambahan persyaratan:***
**Jarak lebur** <1021> Antara 162° dan 166°, disertai peruraian.

***Perubahan:***
**Penetapan kadar** Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, larutkan dalam ▪50▪ ml *asam asetat glasial P.* Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 M LV,* tentukan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

*1 ml asam perklorat 0,1 M LV setara dengan 44,47 mg $C_{18}H_{15}Cl_3N_2O$*

## ECONAZOLI NITRATIS CREMOR
**Krim Ekonazol Nitrat**
**Krim Ekonazol**

***Perubahan:***
**Baku pembanding** *Ekonazol Nitrat BPFI,* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.▪

***Perubahan:***
**Identifikasi**

A. Campur sejumlah krim setara dengan 40 mg ekonazol nitrat dengan 20 ml campuran *asam sulfat 1 M - metanol P* (1:4), ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 50 ml ▪*diklorometan P*▪ buang fase organik. Basakan fase air dengan *amonia 2 M* dan ekstraksi dua kali, tiap kali dengan 40 ml ▪*diklorometan P*▪ Kumpulkan ekstrak diklorometan, kocok dengan 5 g *natrium sulfat anhidrat P*, saring dan encerkan filtrat dengan *diklorometan P* hingga 100 ml. Uapkan 50 ml filtrat hingga kering dan larutkan residu dalam 50 ml campuran *asam klorida 0,1 N* dan *isopropanol P*▪ (1:9). Serapan larutan pada rentang panjang gelombang ▪240▪ nm hingga 350 nm menunjukkan maksimum pada ▪265▪, 271 dan 280 nm. Perbandingan serapan ▪maksimum▪ 271▪ dan 280 nm adalah▪ 1,55▪ hingga 1,77.

B. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji 2* sesuai dengan puncak utama *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*▪

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

*Dapar fosfat* Buat campuran 2,5 g *kalium fosfat monobasa P* dan 2,5 g *kalium fosfat dibasa P* dalam 1000 ml air.

*Fase gerak* Buat campuran *Dapar fosfat – metanol P* (1:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku persediaan* Buat larutan *Ekonazol Nitrat BPFI* 0,1% dalam *metanol P*

*Larutan baku internal* Buat larutan mikonazol nitrat 0,05% dalam *metanol P* .

*Larutan baku* Buat campuran 10 ml *Larutan baku persediaan*, 20 ml *Larutan baku internal*, 45 ml *metanol P* dan 25 ml *Dapar fosfat.*

*Larutan uji 1* Timbang saksama sejumlah krim setara dengan lebih kurang 10 mg ekonazol nitrat, campur dengan 20 ml *Larutan baku internal* dan 55 ml *metanol P*, hangatkan di atas tangas air selama 30 detik dan kocok selama 1 menit. Ulangi proses penghangatan dan pengocokan dua kali dan tambahkan 25 ml *Dapar fosfat*, dinginkan dalam tangas es selama 15 menit dan sentrifus selama 10 menit, gunakan beningan, jika perlu saring.

*Larutan uji 2* Buat dengan cara yang sama seperti pada *Larutan uji 1* dengan menggunakan 20 ml *metanol P* sebagai pengganti *Larutan baku internal.*

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 232 nm dan kolom baja tahan karat kolom 4,6 mm x 20 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2,0 ml per menit.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama *Larutan baku, Larutan uji 1* dan *Larutan uji 2* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg, ekonazol nitrat, $C_{18}H_{15}C_{13}N_2O.HNO_3$, dalam krim yang digunakan dengan rumus:

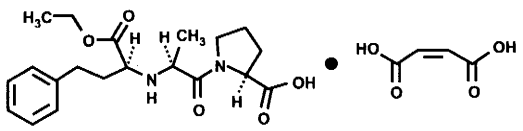
$$100C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Larutan baku* dalam %, $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah perbandingan respons puncak ekonazol nitrat terhadap mikonazol nitrat dari *Larutan uji 1* dan *Larutan baku.*

***Tambahan monografi:***

**ENALAPRILUM MALEAS**

**Enalapril Maleat**



*1-[N-[(S)-1-Karboksi-3-fenilpropil]-L-alanil]-L-prolin 1' -etil ester, maleat (1:1)* [76095-16-4]

$C_{20}H_{28}N_2O_5.C_4H_4O_4$ BM 492,52

Enalapril maleat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{20}H_{28}N_2O_5.C_4H_4O_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

**Pemerian** Serbuk hablur putih kotor, melebur pada suhu lebih kurang 144°.

**Kelarutan** Praktis tidak larut dalam pelarut organik non polar; sukar larut dalam pelarut organik semi polar, agak sukar larut dalam air; larut dalam etanol; mudah larut dalam metanol dan dalam dimetilformamida.

**Baku pembanding** *Enalapril Maleat BPFI*, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

**Identifikasi**

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

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

**Rotasi jenis** <1081> Antara -41,0° dan -43,5°, lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *metanol P* yang mengandung 10 mg per ml.

**Susut pengeringan** <1121> Tidak lebih dari 1,0%, lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 55 mmHg dan suhu 60° selama 2 jam.

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

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

**Senyawa sejenis** Tidak lebih dari 1,0% dari satu cemaran dengan waktu retensi relatif 1,10; tidak lebih dari 0,3% dari cemaran lainnya dan total cemaran tidak lebih dari 2%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Dapar fosfat pH 6,8*; *Dapar fosfat pH 2,5*; *Larutan A*, *Larutan B*, *Fase gerak*, *Pengencer*, *Larutan enalapril diketopiperazin*, *Larutan baku*, *Larutan kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar.*

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Enalapril Maleat BPFI*, larutkan dan jika perlu encerkan bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 3 µg per ml.

*Larutan uji* Gunakan *Larutan uji* yang tertera pada *Penetapan kadar.*

*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 setiap cemaran dengan rumus:

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

*Cs* adalah kadar *Enalapril Maleat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; $C_T$ adalah kadar enalapril maleat dalam mg per ml *Larutan uji*; $r_i$ adalah respons puncak setiap cemaran dari *Larutan uji* dan $r_s$ adalah respons puncak enalapril maleat dari *Larutan baku*.

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

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

*Dapar fosfat pH 6,8* Timbang lebih kurang 2,8 g *natrium fosfat monobasa P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dalam 900 ml air. Atur pH hingga lebih kurang 6,8 dengan penambahan *natrium hidroksida 9 M*, encerkan dengan air sampai tanda.

*Dapar fosfat pH 2,5* Timbang lebih kurang 2,8 g *natrium fosfat monobasa P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dalam 900 ml air. Atur pH hingga lebih kurang 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P* dan encerkan dengan air sampai tanda.

*Larutan A* Buat campuran *Dapar fosfat pH 6,8* dan *asetonitril P* (19:1), saring dan awaudarakan.

*Larutan B* Buat campuran *Dapar fosfat pH 6,8* dan *asetonitril P* (17:33), saring dan awaudarakan.

*Fase gerak* Gunakan campuran bervariasi *Larutan A* dan *Larutan B*, jika perlu lakukan penyesuaian seperti yang tertera pada *Kesesuaian sistem* dalam *Kromatografi* <931>.

*Pengencer* Buat campuran *Dapar fosfat pH 2,5* dan *asetonitril P* (95:5), saring dan awaudarakan.

*Larutan enalapril diketopiperazin* Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Enalapril Maleat BPFI* dan masukkan hati-hati pada dasar gelas piala 100 ml. Letakkan gelas piala tersebut di atas lempeng pemanas pada lebih kurang setengah dari pengatur suhu maksimum lempeng pemanas dan panaskan selama lebih kurang 5 sampai 10 menit hingga meleleh. Segera pindahkan gelas piala dari pemanas dan biarkan hingga dingin. *[Catatan Hindarkan pemanasan berlebihan untuk mencegah penguraian karena panas menyebabkan warna coklat]* Tambahkan 50 ml asetonitril dan sonikasi selama beberapa menit hingga larut. Larutan ini mengandung enalapril diketopiperazin antara 0,2 sampai 0,4 mg per ml.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Enalapril Maleat BPFI*, larutkan dan jika perlu encerkan bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per ml.

*Larutan kesesuaian sistem* Tambahkan 1 ml *Larutan enalapril diketopiperazin* ke dalam 50 ml *Larutan baku* dan campur.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukkan dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,1 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L21*. Pertahankan suhu kolom pada 70° dan laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

| Waktu (menit) | Larutan A (%) | Larutan B (%) | Elusi |
|---|---|---|---|
| 0 | 95 | 5 | keseimbangan |
| 0 - 20 | 95 → 40 | 5 → 60 | gradien linier |
| 20 - 25 | 40 | 60 | isokratik |
| 25 - 26 | 40 → 95 | 60 → 5 | gradien linier |
| 26 - 30 | 95 | 5 | isokratik |

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif enalapril dan enalapril diketopiperazin berturut-turut adalah 1,0 dan 2,1; resolusi, *R*, antara enalapril dan enalapril diketopiperazin tidak kurang dari 3,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 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 jumlah dalam mg, enalapril maleat $C_{20}H_{28}N_2O_5.C_4H_4O_4$, dengan mengunakan rumus:

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

*C* adalah kadar *Enalapril Maleat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat. ▪

***Tambahan monografi:***

▪ **ENALAPRILUM MALEATIS COMPRESSI**
**Tablet Enalapril Maleat**

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. *Enalaprilat BPFI*, tidak boleh dikeringkan. Tetapkan kandungan air secara titrimetri pada saat akan digunakan untuk analisis kuantitatif; untuk melarutkan, sonikasi jika perlu. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

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

**Disolusi** <1231>

*Media disolusi*: 900 ml *dapar fosfat pH 6,8*.

*Alat tipe 2* : 50 rpm.

*Waktu* : 30 menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah enalapril maleat, $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$, yang terlarut seperti yang tertera pada *Prosedur keseragaman kandungan* dalam *Keseragaman sediaan*, kecuali gunakan *dapar fosfat pH 6,8* menggantikan *Larutan dapar* pada pembuatan *Larutan baku*, gunakan *Larutan uji* yang disaring dan jika perlu buat modifikasi untuk kadar uji dan baku yang sesuai.

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

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

*Prosedur keseragaman kandungan*

*Larutan dapar* dan *Fase gerak* Buat seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

*Larutan baku* Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Enalapril Maleat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan lebih kurang 50 ml *Larutan dapar*, kocok dan jika perlu sonikasi hingga larut. Encerkan dengan *Larutan dapar* sampai tanda dan campur.

*Larutan uji* Masukkan satu tablet ke dalam labu tentukur yang cukup untuk mendapatkan larutan dengan kadar 0,1 mg per ml. Buat seperti yang tertera pada *Larutan uji* dalam *Penetapan kadar*, dimulai dengan "Tambahkan sejumlah volume *Larutan dapar* hingga setengah dari volume nominal labu tentukur."

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 50° dan laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 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° dan 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 jumlah dalam mg, enalapril maleat, $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$, dalam tablet yang digunakan, dengan rumus:

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

*T* adalah jumlah mg enalapril maleat dalam tiap tablet seperti yang tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Enalapril Maleat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *D* adalah kadar enalapril maleat dalam mg per ml *Larutan uji* sesuai jumlah tiap tablet seperti yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak enalapril dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

*Larutan dapar*, *Fase gerak*, *Larutan baku enalaprilat*, *Larutan enalapril diketopiperazin*, *Larutan kesesuaian sistem*, *Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

*Larutan uji* Gunakan *Larutan uji* yang tertera pada *Penetapan kadar*.

*Larutan baku senyawa sejenis* Pipet 1 ml *Larutan baku* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Larutan dapar* sampai tanda.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku*, *Larutan uji*, *Larutan baku senyawa sejenis* dan *Larutan 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 *Larutan dapar*. Hitung persentase enalapril anhidrat (sebagai enalapril maleat) dalam tablet yang digunakan, dengan rumus:

$$\left(\frac{492{,}52}{348{,}39}\right)\left(\frac{CV}{N}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{100}{L}\right)$$

*492,52* dan *348,39* berturut-turut adalah bobot molekul enalapril maleat dan enalapril anhidrat; C adalah kadar *Enalaprilat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *V* adalah kapasitas nominal dalam ml labu tentukur yang mengandung *Larutan uji*; *N* adalah jumlah tablet yang digunakan untuk *Larutan uji*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak enalapril dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; dan *L* adalah jumlah enalapril maleat dalam mg pada tablet seperti yang tertera pada etiket.

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

$$\left(\frac{492,52}{358,44}\right)\left(\frac{C'V}{N}\right)\left(\frac{r_U}{1,25r_S}\right)\left(\frac{100}{L}\right)$$

*492,52* dan *358,44* berturut-turut adalah bobot molekul enalapril maleat dan enalapril diketopiperazin; *C'* adalah kadar *Enalapril Maleat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku senyawa sejenis*; *V* adalah kapasitas nominal dalam ml labu tentukur yang mengandung *Larutan uji*; *N* adalah jumlah tablet yang digunakan untuk *Larutan uji*; $r_U$ adalah respons puncak enalapril diketopiperazin dalam *Larutan uji;* 1,25 adalah respons relatif enalapril diketopiperazin terhadap enalapril maleat; $r_S$ adalah respons puncak enalapril dalam *Larutan baku senyawa sejenis*; dan *L* adalah jumlah enalapril maleat dalam mg pada tablet seperti yang tertera pada etiket.

Hitung persentase senyawa sejenis lainnya, dengan rumus:

$$\left(\frac{C'V}{N}\right)\left(\frac{r_R}{r_S}\right)\left(\frac{100}{L}\right)$$

$r_R$ adalah jumlah respons senyawa sejenis selain asam maleat, enalapril, enalaprilat dan enalapril diketopiperazin dari *Larutan uji*; $r_S$ adalah respons puncak enalapril dari *Larutan baku* masing-masing senyawa sejenis; dan *C', V, N* dan *L* adalah seperti yang tertera pada rumus sebelumnya.

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

*Larutan 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 *Larutan dapar* dan *asetonitril P* (75:25), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

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

*Larutan enalapril diketopiperazin* Timbang lebih kurang 20 mg *Enalapril Maleat BPFI* dan masukkan hati-hati pada dasar gelas piala 100 ml. Letakkan gelas piala tersebut di atas lempeng pemanas pada lebih kurang setengah dari pengatur suhu maksimum lempeng pemanas dan panaskan selama lebih kurang 5 sampai 10 menit hingga meleleh. Angkat segera gelas piala dari pemanas dan biarkan hingga dingin. *[Catatan Hindarkan pemanasan berlebih untuk mencegah penguraian karena panas menyebabkan warna coklat].* Setelah dingin tambahkan 50 ml *asetonitril P* dan sonikasi selama beberapa menit hingga residu larut. Larutan mengandung enalapril diketopiperazin antara 0,2 dan 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 *Larutan dapar* hingga larut, jika perlu gunakan alat sonikasi. Encerkan dengan *Larutan dapar* sampai tanda. Larutan ini mengandung *Enalapril Maleat BPFI* lebih kurang 0,2 mg per ml dan *Enalapril BPFI* 0,002 mg per ml.

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

*Larutan uji* Masukkan tidak kurang dari 10 tablet ke dalam labu tentukur, tambahkan sejumlah volume *Larutan dapar* lebih kurang setengah dari volume nominal labu tentukur, sonikasi selama 15 menit dan kocok selama 30 menit menggunakan alat mekanik. Encerkan dengan *Larutan 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 mengandung enalapril maleat 0,2 mg per ml.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang 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 rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif asam maleat, enalaprilat, enalapril dan enalapril diketopiperazin berturut-turut lebih kurang 0,3; 0,5; 1,0 dan 1,5. *[Catatan 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]*; 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 yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif enalapril pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% dan respons puncak enalaprilat tidak lebih dari 5%.

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

$$\left(\frac{CV}{N}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Enalapril Maleat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*, *V* adalah kapasitas nominal dalam ml labu tentukur yang berisi *Larutan uji*, *N* adalah jumlah tablet yang digunakan dalam *Larutan uji*, $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak enalapril *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup baik.▪

## ERYTHROMYCINUM
## Eritromisin

***Perubahan:***

▪Eritromisin terutama mengandung eritromisin A, $C_{37}H_{67}NO_{13}$. Jumlah eritromisin A, eritromisin B dan eritromisin C tidak kurang dari 85,0% dan tidak lebih dari 100,5% dihitung terhadap zat anhidrat.▪

***Perubahan:***

**Baku pembanding** *Eritromisin BPFI*; biarkan hingga suhu ruang sebelum dibuka. Higroskopik. Setelah dibuka, timbang segera, ▪hindari dari kelembaban berlebih, buang sisa. Simpan ampul yang belum dibuka dalam lemari pembeku. ▪Kecuali dinyatakan lain tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

▪Simpan ampul yang tertutup dalam lemari pembeku. *Eritromisin B BPFI* Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pembeku; *Eritromisin C BPFI* Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pembeku; *Senyawa Sejenis N Eritromisin BPFI*, [N-demetil-eritromisin A], $C_{36}H_{65}NO_{13}$, BM 719,91. Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pembeku.

***Perubahan:***

**Identifikasi** Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam dan dilarutkan dalam *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 50 mg per ml dan diukur dengan sel 0,1 mm menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Eritromisin BPFI* kecuali pada daerah antara 1980 $cm^{-1}$ dan 2050 $cm^{-1}$.

***Perubahan:***

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

***Tambahan persyaratan:***

▪ **Tiosianat** Tidak lebih dari 0,3%

*Larutan baku [Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 30 menit].* Timbang saksama lebih kurang 100 mg *kalium tiosianat P* yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 105° selama 1 jam dan didinginkan. Timbang dua kali dan masukkan masing-masing ke dalam dua labu tentukur 50-ml. Pada masing-masing labu tambahkan lebih kurang 20 ml *metanol P,* kocok hingga larut, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 ml dari masing-masing labu ke dalam dua labu tentukur 50-ml lainnya, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 ml dari masing-masing labu tersebut kedalam dua labu tentukur aktinik rendah 50-ml. Pada masing-masing labu tambahkan 1,0 ml *besi(III)klorida LP*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

*Larutan uji [Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 30 menit].* Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur aktinik rendah 50-ml. Tambahkan 20 ml *metanol P,* kocok hingga larut. Tambahkan 1,0 ml *besi(III)klorida LP*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

*Larutan blangko [Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 30 menit].* Masukkan 1,0 ml *besi(III)klorida LP* ke dalam labu tentukur aktinik rendah 50-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

*Prosedur* Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 492 nm menggunakan *Larutan blangko.* Hitung nilai kesesuaian *S* dengan rumus:

$$\left(\frac{A_1}{W_1}\right)\left(\frac{W_2}{A_2}\right)$$

$A_1$ dan $A_2$ adalah nilai serapan dari masing-masing *Larutan baku;* $W_1$ dan $W_2$ adalah bobot masing-masing dalam mg kalium tiosianat yang digunakan untuk membuat *Larutan baku.* Nilai *S* tidak kurang dari 0,985 dan tidak lebih dari 1,015. Hitung persentase tiosianat dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{58{,}08}{97{,}18}\right)\left(\frac{A_U}{W_U}\right)(0{,}5)\left[\left(\frac{W_1}{A_1}\right)+\left(\frac{W_2}{A_2}\right)\right]$$

*58,08* dan *97,18* berturut-turut adalah bobot molekul tiosianat dan kalium tiosianat; $A_U$ adalah serapan *Larutan uji;* $W_U$ adalah bobot zat uji, dalam mg *Larutan uji*; $A_1$ dan $A_2$ adalah nilai serapan dari masing-masing *Larutan baku;* $W_1$ dan $W_2$ adalah bobot masing-masing dalam mg kalium tiosianat yang digunakan untuk membuat *Larutan baku.*

***Tambahan persyaratan:***

▪**Senyawa sejenis** Kadar eritromisin A enol eter, eritromisin B dan eritromisin C yang diperoleh dari *Penetapan kadar* berturut-turut adalah tidak lebih dari 3,0%; 12,0% dan 5,0%. Gunakan kromatogram *larutan uji* dan *Enceran Larutan baku* yang diperoleh dari *Penetapan kadar*. Hitung persentase senyawa sejenis lain yang mempunyai respons terbesar, selain eritromisin A, eritromisin B, eritromisin C dan eritromisin A enol eter, dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$25\left(\frac{CP}{W}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Eritromisin BPFI* dalam mg per ml *Enceran larutan baku; P* adalah persentase eritromisin A dalam *Eritromisin BPFI; W* adalah bobot zat uji dalam mg dalam *Larutan uji*; $r_i$ adalah respons puncak senyawa sejenis selain eritromisin A, eritromisin B, eritromisin C atau eritromisin A enol eter pada kromatogram *Larutan uji;* $r_S$ adalah respons puncak eritromisin A pada kromatogram *Enceran larutan baku.* Senyawa sejenis lain tidak lebih dari 3,0%. Hitung persentase eritromisin A enol eter dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{25}{11}\right)\left(\frac{CP}{W}\right)\left(\frac{r_E}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Eritromisin BPFI* dalam mg per ml *Enceran larutan baku; P* adalah persentase eritromisin A dalam *Eritromisin BPFI; W* adalah bobot zat uji dalam mg dalam *Larutan uji*; $r_S$ adalah respons puncak eritromisin A pada kromatogram *Enceran larutan baku; 11* adalah faktor respons eritromisin A enol eter terhadap eritromisin A; $r_E$ adalah respons puncak eritromisin A enol eter pada kromatogram *Larutan uji.*▪

***Tambahan persyaratan:***

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

*Larutan A* Larutkan 1,75 g *kalium fosfat dibasa P* dalam 50 ml air, atur pH hingga 9,0 dengan penambahan *asam fosfat P* (encerkan 1:10) atau *natrium hidroksida 0,2 N*; tambahkan 400 ml air, 165 ml *butil alkohol tersier P* dan 30 ml *asetonitril P.* Encerkan dengan air hingga 1000 ml, campur.

*Fase gerak* Buat campuran *Larutan A-asetonitril P* –air (5:2:1), jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Pengencer* Buat campuran *Dapar pH 7,0 [lihat Pereaksi dan Larutan Pereaksi]-metanol P* (15:1).

*Dapar pH 3,5* Pada 20 ml *Dapar pH 7,0* tambahkan *asam fosfat P* hingga pH 3,5. *[Catatan Gunakan larutan berikut segera setelah dibuat atau dalam 1 hari jika disimpan dalam lemari pendingin].*

*Larutan baku* Timbang saksama lebih kurang 100 mg *Eritromisin BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 5 ml *metanol P,* kocok hingga larut, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

*Enceran Larutan baku* Masukkan 3,0 ml *Larutan baku* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan ini mengandung *Eritromisin BPFI* lebih kurang 0,12 mg per ml.

*Larutan baku eritromisin B* dan *eritromisin C.* Timbang saksama masing-masing lebih kurang 5 mg *Eritromisin B BPFI* dan *Eritromisin C BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 5 ml *metanol P,* kocok hingga larut, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

*Larutan resolusi* Masukkan lebih kurang 2 mg *Senyawa Sejenis N eritromisin BPFI* ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan 0,4 ml *Larutan baku,* encerkan dengan *Larutan baku eritromisin B* dan *eritromisin C* sampai tanda.

*Larutan waktu retensi eritromisin A enol eter* Larutkan lebih kurang 10 mg *Eritromisin BPFI* dalam 2 ml *metanol P,* tambahkan 10 ml *Dapar pH 3,5* biarkan selama lebih kurang 30 menit.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 5 ml *metanol P,* kocok hingga larut. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L21* (1000 Å) dan pertahankan suhu kolom pada lebih kurang 65°. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk senyawa sejenis N eritromisin (N-dimetil eritromisin A), eritromisin C, eritromisin A dan eritromisin B berturut-turut adalah lebih kurang 0,56; 0,61; 1,0 dan 1,6; resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis N eritromisin dan puncak eritromisin C tidak kurang dari 0,8 dan antara puncak senyawa sejenis N eritromisin dan puncak eritromisin A tidak kurang dari 5,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan waktu retensi eritromisin A enol eter,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif puncak eritromisin A enol eter lebih kurang 3,2 terhadap puncak eritromisin A dari kromatogram *Larutan resolusi.* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Larutan baku, Enceran Larutan baku, Larutan baku eritromisin B dan eritromisin C* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram sampai terlihat puncak *eritromisin A enol eter*, diperoleh dari kromatogram *Larutan waktu retensi eritromisin A enol eter* (lebih kurang 5 kali waktu retensi puncak utama eritromisin A). Ukur respons puncak. Hitung persentase eritromisin A dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$25\left(\frac{C_A P}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_A}\right)$$

$C_A$ adalah kadar *eritromisin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah persentase eritromisin A dalam *eritromisin BPFI*; *W* adalah bobot zat uji dalam mg *Larutan uji; $r_U$* dan $r_A$ berturut-turut adalah respons puncak eritromisin A dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.* Hitung persentase eritromisin B dan eritromisin C dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

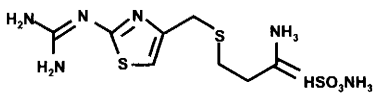
$$25\left(\frac{C_S P}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

$C_S$ adalah kadar *Eritromisin B BPFI* dan *eritromisin C BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku eritromisin B* dan *eritromisin C*; *P* adalah persentase eritromisin B dan eritromisin C dalam *Eritromisin BPFI*; *W* adalah bobot zat uji dalam mg pada *Larutan uji;* $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak eritromisin B dan eritromisin C dari *Larutan uji* dan *Larutan baku eritromisin B dan eritromisin C.*■

***Tambahan monografi:***

## ▪FAMOTIDINUM

**Famotidin**




*[1-Amino-3[[[2-[(diaminometilen)amino]-4-tiazolil]-metil]tio]propiliden]sulfamida* [76824-35-6]

$C_8H_{15}N_7O_2S_3$ BM 337,45

Famotidin mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_8H_{15}N_7O_2S_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

**Baku pembanding** *Famotidin BPFI*; lakukan pengeringan pada tekanan 1 hingga 5 mm Hg pada suhu 80° selama 5 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

**Pemerian** Serbuk hablur berwarna putih hingga putih kekuning-kuningan. Peka terhadap cahaya.

**Kelarutan** Mudah larut dalam dimetilformamida dan dalam asam asetat glasial; sukar larut dalam metanol; sangat sukar larut dalam air; praktis tidak larut dalam aseton, etanol, kloroform, eter, dan dalam etil asetat.

**Identifikasi**

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

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 25 µg zat per ml dalam Larutan dapar fosfat yang dibuat dari 250 ml asam fosfat 0,02 M dan atur pH hingga 2,5 dengan penambahan larutan natrium hidroksida *(1:10)*, encerkan dengan air hingga 500 ml menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Famotidin BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 265 nm, berbeda tidak lebih dari 3,0%.

**Susut pengeringan** <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada tekanan antara 1 dan 5 mm Hg pada suhu 80° selama 5 jam.

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

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

**Kemurnian kromatografi**

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

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan 2 ml *metanol P*, kocok selama 10 menit. Tambahkan 0,1 ml *asam asetat glasial P*, aduk hingga larut, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Famotidin BPFI*, larutkan dalam campuran *metanol P-asam asetat glasial P* (100:1) hingga diperoleh *Larutan baku 1* dengan kadar 0,2 mg per ml. Encerkan larutan ini dengan campuran *metanol P-asam asetat glasial P* (100:1) hingga diperoleh *Larutan baku 2* dengan kadar 65 µg per ml.

*Prosedur* Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji, Larutan baku 1* dan *Larutan baku 2* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm, keringkan dengan uap nitrogen. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak campuran *etil asetat P-metanol P, toluen P-amonium hidroksida P* (40:25:20:2), biarkan fase gerak merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng dan biarkan fase gerak menguap. Amati bercak dibawah cahaya ultraviolet 254 nm, dan bandingkan intensitas bercak lain yang diperoleh dari *Larutan uji* dengan bercak dari *Larutan baku*; ukuran bercak lain dari kromatogram *Larutan uji* tidak lebih besar dan tidak lebih intensif dari bercak utama *Larutan baku 2* (0,3%); dan jumlah intensitas bercak lain yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih dari 1,0% *(Larutan baku I)*.

**Cemaran senyawa organik mudah menguap** <471>
*Metode IV* Memenuhi syarat.
*Pelarut* Gunakan *dimetil sulfoksida P*.

**Penetapan kadar** Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 80 ml *asam asetat glasial P*. Titrasi dengan larutan *asam perklorat 0,1 N LV*, menggunakan sistem elektroda anhidrat yang sesuai. Larutan elektrolit dalam air yang terkandung dalam elektroda harus diganti, dibersihkan hingga kering dan diisi dengan *litium perklorat 0,1 N* dalam *anhidrida asetat P*. Lakukan penetapan blangko dan buat koreksi jika perlu.

*1 ml asam perklorat 0,1 N setara dengan 16,87 mg* $C_8H_{15}N_7O_2S_3$

**Wadah dan penyimpanan** Simpan dalam wadah tertutup baik, terlindung dari cahaya. ■

***Tambahan monografi:***
■**FAMOTIDINI COMPRESSI**
**Tablet Famotidin**

Tablet Famotidin mengandung Famotidin, $C_8H_{15}N_7O_2S_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Famotidin BPFI*; lakukan pengeringan pada tekanan 1 hingga 5 mm Hg pada suhu 80° selama 5 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

**Identifikasi**

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

*Fase gerak* Buat campuran *etil asetat P-metanol P-toluen P-amonium hidroksida P* (40:25:20:2).

*Larutan baku* Timbang sejumlah *Famotidin BPFI*, larutkan dalam *asam asetat glasial P* hingga kadar 4 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang sejumlah serbuk tablet yang setara dengan lebih kurang 40 mg Famotidin, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml. Larutkan dalam *asam asetat glasial P* dengan cara sonikasi, encerkan dengan *asam asetat glasial P* sampai tanda, dan sentrifus untuk memperoleh larutan jernih.

*Prosedur* Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan baku* dan 10 µl *Larutan uji* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm, biarkan bercak mengering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dilapisi kertas saring, jenuhkan dengan *Fase gerak* selama lebih kurang 1 jam sebelum digunakan, biarkan *Fase gerak* merambat lebih kurang 15 cm dari titik penotolan. Angkat lempeng, biarkan kering di udara. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm; harga $R_f$ dan intensitas bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan bercak *Larutan baku*.

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

**Disolusi** <1231>

*Media disolusi*: 900 ml *dapar fosfat 0,1M* pH 4,5 yang dibuat dengan cara melarutkan 13,6 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 ml air.

*Alat tipe 2*: 50 rpm.

*Waktu* : 30 menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah $C_8H_{15}N_7O_2S_3$ dengan mengukur serapan filtrat *Larutan uji*, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan *Larutan baku Famotidin BPFI* dengan media yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 265 nm.

*Toleransi* Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_8H_{15}N_7O_2S_3$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Senyawa sejenis** Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas cemaran yang tertera pada *Tabel 1* dan jumlah cemaran tidak lebih dari 1,5%.

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

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume tertentu (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam tablet yang digunakan, dengan rumus :

$$100\left(\frac{1}{F}\right)C\left(\frac{D}{LN}\right)\left(\frac{r_i}{r_S}\right)$$

$F$ adalah faktor respons relatif tiap puncak cemaran (lihat *Tabel 1*); $C$ adalah kadar *Famotidin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; $L$ adalah jumlah famotidin dalam mg per tablet; $N$ adalah jumlah tablet yang digunakan untuk *Larutan uji*; $D$ adalah faktor pengenceran yang digunakan dalam pembuatan *Larutan uji*; $r_i$ adalah luas puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan $r_S$ adalah luas puncak famotidin dalam *Larutan baku*.

**Tabel 1**

| Waktu retensi relatif | Faktor respons relatif (F) | Cemaran | Batas Cemaran (%) |
|---|---|---|---|
| 0,4 | 1,0 | Cemaran A[1] | 1,0 |
| 0,7 | 1,0 | Cemaran B[2] | 0,5 |
| 0,8 | 1,0 | Cemaran C[3] | 0,5 |
| 1,2 | 1,3 | Cemaran D[4] | 0,5 |

[1] 3-[2-(diaminometilenamino)-1,3-tiazol-4-ilmetilsulfinil]-N-sulfamoil-propanamidin.
[2] asam 3-[2-(diaminometilenamino)-1,3-tiazol-4-ilmetiltio]-propanoat.
[3] 3-[2-(diaminometilenamino)-1,3-tiazol-4-ilmetiltio]-N-sulfamoil-propanamida.
[4] 3-[2-(diaminometilenamino)-1,3-tiazol-4-ilmetiltio]-propanamida.

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

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

*Larutan dapar* Larutkan 13,6 g *natrium asetat P* dalam 750 ml air. Tambahkan 1 ml *trietilamin P*, atur pH hingga 6,0 dengan penambahan *asam asetat glasial P* dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

*Fase gerak* Buat campuran *Larutan dapar-asetonitril P* (93:7), campur dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Pengencer* Larutkan 6,8 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 750 ml air, atur pH hingga 6,0 dengan penambahan *kalium hidroksida 1 N*, dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

*Larutan persediaan kesesuaian sistem* Masukkan 10 mg famotidin dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 1 ml *asam klorida 1 N*, panaskan pada suhu 80° selama 30 menit dan dinginkan hingga suhu ruang. Tambahkan 2 ml *natrium hidroksida 0,1 N*, panaskan pada suhu 80° selama 30 menit dan dinginkan hingga suhu ruang dan netralkan dengan penambahan 1 ml *asam klorida 0,1 N*. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pindahkan 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml yang berisi 5 mg famotidin yang dilarutkan dalam 8 ml *metanol P*. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pindahkan 25 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. *[Catatan Larutan ini stabil hingga 1 bulan]*.

*Larutan kesesuaian sistem* Pindahkan lebih kurang 1-1,5 ml *Larutan persediaan kesesuaian sistem* ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 1 ml *Pengencer* dan 1 tetes larutan hidrogen peroksida, dan campur. *[Catatan Buat larutan segar]*.

*Larutan baku* Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Famotidin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 20 ml *metanol P* dan sonikasi selama 5 menit. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

*Larutan uji* Masukkan tidak kurang dari 10 tablet ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 200 ml *Pengencer* dan goyang untuk melarutkan tablet. Tambahkan 200 ml *metanol P* dan aduk secara mekanik pada 300 rpm selama 1 jam. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, dan saring. Encerkan secara kuantitatif sejumlah filtrat jernih dengan *Pengencer* hingga kadar famotidin lebih kurang 0,1 mg per ml.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 275 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*. Suhu kolom dipertahankan pada suhu 40°. Laju alir lebih kurang 1,4 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, dan tandai puncak famotidin, puncak cemaran seperti yang tertera pada *Tabel 1*. Rekam respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, $R$, antara puncak cemaran C dan puncak famotidin tidak kurang dari 1,3; resolusi, $R$, antara puncak famotidin dan cemaran D tidak kurang dari 1,3; dan faktor kapasitas, $k'$, untuk puncak famotidin tidak kurang dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak kurang dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, famotidin, $C_8H_{15}N_7O_2S_3$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

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

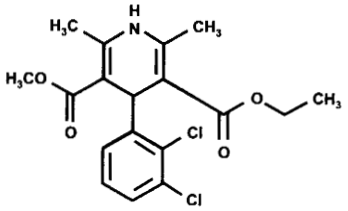
$C$ adalah kadar *Famotidin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; $D$ adalah faktor pengenceran yang digunakan dalam pembuatan *Larutan uji*; $N$ adalah jumlah tablet yang digunakan untuk pembuatan *Larutan uji*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

**Wadah dan penyimpanan** Simpan dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya dan pada suhu ruang terkendali.▪

***Tambahan monografi:***

▪ **FELODIPINUM**

**Felodipin**



*(±)–Etil metil-4-(2,3-diklorofenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridin dikarboksilat [72509-76-3; 86189-69-7]*

$C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$ BM 384,26

Felodipin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

**Pemerian** Serbuk hablur berwarna kuning pucat sampai kuning.

**Kelarutan** Mudah larut dalam aseton dan dalam metanol; sangat sukar larut dalam heptan; tidak larut dalam air.

**Baku pembanding** *Felodipin BPFI* Tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

**Warna larutan** Tidak lebih dari 0,2. Buat larutan dalam *metanol P* dengan kadar 20 mg per ml. Serapan ditentukan dalam sel 5-cm pada panjang gelombang 440 nm menggunakan spektrofotometri yang sesuai, dan *metanol P* yang digunakan sebagai blangko.

**Identifikasi**

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

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

**Susut pengeringan** <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam.

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

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

**Kemurnian kromatografi** Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan jumlah cemaran tidak lebih dari 1,5%.

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

*Fase gerak, Larutan baku, Larutan uji, Larutan resolusi,* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar.*

*Prosedur* Suntikkan lebih kurang 40 µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Biarkan *Larutan uji* terelusi selama tidak kurang dari 2 kali waktu retensi felodipin. Rekam kromatogram dan ukur luas puncak cemaran. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

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

$r_i$ adalah respons puncak untuk masing-masing cemaran; $r_S$ adalah jumlah respons semua puncak.

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

*Fase gerak* Larutkan 6,9 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 400 ml air pada labu tentukur 1000-ml. Tambahkan 8,0 ml *asam fosfat 1 M*, encerkan dengan air sampai tanda. Campur larutan ini dengan *asetonitril P* dan *metanol P* (40:40:20), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan resolusi* Larutkan 150 mg felodipin dalam campuran 25 ml *butil alkohol tersier P* dan 25 ml *asam perklorat 1 N*, tambahkan 10 ml *serium sulfat 0,1 M*, campur dan biarkan selama 15 menit. Tambahkan 3,5 ml *natrium hidroksida 10 N* dan netralkan dengan *natrium hidroksida 2 N*. Kocok campuran dengan 25 ml *metilen klorida P* pada corong pisah. Tuang lapisan bawah, dan uapkan di atas tangas air sampai kering dengan dialiri nitrogen. Larutkan 10 mg residu (hasil oksidasi felodipin) dan 5 mg *Felodipin BPFI* dalam *Fase gerak*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga 100 ml dan campur. Pipet 1 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Felodipin BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per ml. *[Catatan Larutan ini dibuat segera sebelum analisis].*

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. *[Catatan Larutan ini dibuat segera sebelum analisis].*

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* faktor kapasitas, *k',* tidak kurang dari 5,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,5. Suntikkan 20 µl *Larutan resolusi* ke dalam kromatograf dan atur sensitivitas sistem hingga tinggi dua puncak pada kromatogram tidak kurang dari 20% dari skala penuh rekorder. Resolusi, *R*, antara puncak pertama (hasil oksidasi felodipin) dan puncak kedua (felodipin ) tidak kurang dari 2,5.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 40 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg, felodipin, $C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$, dalam zat yang digunakan dengan rumus :

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

*C* adalah kadar *Felodipin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku;* $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Simpan dalam wadah tertutup rapat dan tidak tembus cahaya; pada suhu ruang terkendali.▪

## FERROSI FUMARATIS COMPRESSI
**Tablet Besi (II) Fumarat**

***Tambahan persyaratan***

▪**Baku pembanding** *Asam Fumarat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.▪

***Hilangkan persyaratan:***

▪**Waktu hancur** <1251> Tidak lebih dari 30 menit.▪

***Tambahan persyaratan:***

▪**Disolusi** <1231>

*Media disolusi*: 900 ml *asam klorida 0,1 N* dalam *natrium lauril sulfat P 0,5%.*

*Alat tipe 2*: 75 rpm.

*Waktu*: 45 menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah $C_4H_2FeO_4$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji jika perlu encerkan dengan media disolusi dan bandingkan dengan serapan *Larutan baku* mengandung besi yang sudah diketahui kadarnya, dalam media yang sama menggunakan spektrofotometer serapan atom pada panjang gelombang lebih kurang 248,3 nm.

*Toleransi* Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_4H_2FeO_4$ dari jumlah yang tertera pada etiket.▪

## FLUOROURACILUM
**Fluorourasil**

***Perubahan:***

Fluorourasil mengandung tidak kurang dari ▪98,0%▪ dan tidak lebih dari ▪102,0%▪ $C_4H_3FN_2O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. *[Perhatian ▪Penanganan harus hati-hati untuk mencegah▪ terhirupnya partikel fluorourasil dan▪ hindari pemaparan terhadap kulit].*▪

***Tambahan persyaratan:***

▪**Baku pembanding** *Fluorourasil BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 80° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.▪

***Perubahan:***

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

*Fase gerak* Gunakan air yang telah diawaudarakan dan saring.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Fluorourasil BPFI*, larutkan dalam air. Jika perlu encerkan hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 20 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Encerkan sejumlah volume larutan ini dengan air hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm x 30 cm, berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 2500 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, fluorourasil, $C_4H_3FN_2O_2$, dengan rumus:

$$2C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Fluorourasil BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku; $r_U$* dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak fluorourasil dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*▪

## FLUOROURACILI INJECTIO
**Injeksi Fluorourasil**

***Perubahan:***
**Baku pembanding** *Fluorourasil BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* pada suhu 80° selama 4 jam sebelum digunakan. ▪Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. ▪ *Endotoksin BPFI;* ▪ *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusikan seluruh isinya, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin. ▪

***Perubahan:***
**Identifikasi**

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

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

*Fase gerak, Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Fluorourasil.*

*Larutan uji* Masukkan sejumlah volume injeksi setara dengan 50 mg fluorourasil ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Encerkan sejumlah volume larutan dengan air hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, fluorourasil, $C_4H_3FN_2O_2$, dalam injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$5\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Fluorourasil BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku; V* adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml *Larutan uji; $r_U$* dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak fluorourasil dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*▪

## FLUPHENAZINI HYDROCHLORIDUM
**Flufenazin Hidroklorida**

***Perubahan:***
**Baku pembanding** *Flufenazin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 65° selama 3 jam sebelum digunakan. ▪Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. ▪

***Tambahan persyaratan:***
▪ **Cemaran umum** <481>

*Larutan uji* Gunakan larutan zat dalam pelarut *natrium hidroksida 0,1 M* dalam *metanol P.*

*Larutan baku* Gunakan larutan *natrium hidroksida 0,1 M* dalam *metanol P.*

*Fase gerak* Buat campuran *aseton P-sikloheksan P- dietilamin P* (40:15:1).

*Penampak bercak* Gunakan teknik penampak bercak *(1).*▪

***Tambahan persyaratan:***
▪**Cemaran senyawa organik mudah menguap** <471> *Metode I* Memenuhi syarat.▪

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

*Pengencer* Buat campuran *Kalium fosfat monobasa 0,05 M* (atur pH 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P*)-*asetonitril P-metanol P* (40:30:30) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Fase gerak* Buat campuran yang mengandung 0,2% trietilamin dalam *Pengencer.*

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Flufenazin Hidroklorida BPFI,* larutkan dalam *Pengencer,* jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,06 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 120 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, dan campur. Pipet 5 ml larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, dan campur. Saring, buang 5 ml filtrat pertama.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm x 12,5 cm dan berisi bahan pengisi *L7.* Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 2000 lempeng teori, 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 baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, flufenazin hidroklorida, $C_{22}H_{26}F_3N_3OS.2HCl$, yang digunakan dengan rumus:

$$2000C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Flufenazin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku;* $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

***Tambahan monografi:***

## FLUPHENAZINI HYDROCHLORIDI COMPRESSI

**Tablet Flufenazin Hidroklorida**

Tablet Flufenazin hidroklorida mengandung flufenazin hidroklorida, $C_{22}H_{26}F_3N_3OS.2HCl$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Flufenazin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada 65° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *[Catatan Selama melakukan prosedur berikut ini lindungi zat uji, Baku pembanding dan larutan yang mengandung bahan tersebut dengan melakukan prosedur langsung tanpa penundaan, dibawah cahaya redup atau menggunakan kaca aktinik rendah].*

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

*Larutan uji* Masukkan dalam sebuah corong pisah sejumlah serbuk tablet yang setara dengan 10 mg flufenazin hidroklorida, pada corong pisah kedua masukkan 10 mg *Flufenazin Hidroklorida BPFI* tambahkan 5 ml air dan 20 ml *asam klorida encer P* (1 dalam 120) pada masing-masing corong pisah, kocok selama 10 menit. Ke dalam setiap campuran tambahkan 20 ml larutan kloroform jenuh natrium karbonat (1 dalam 10). Ekstraksi masing-masing campuran 5 kali, tiap kali dengan 20 ml *kloroform P,* goyang perlahan untuk mencegah pembentukan emulsi. Masukkan ekstrak ke dalam gelas piala 150 ml melalui penyaring yang diberi kapas yang telah dibasahi kloroform. Uapkan ekstrak pada tangas uap sampai kering dan larutkan residu dalam 0,5 ml campuran *metanol P*-air (4:1).

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah 10 mg *Flufenazin Hidroklorida BPFI,* lakukan prosedur seperti pada *Larutan uji.*

*Prosedur* Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng kromatografi ke dalam bejana kromatografi yang berisi fase gerak *aseton P-sikloheksan P-dietilamin P* (40:15:1), biarkan hingga fase gerak merambat lebih kurang tiga perempat tinggi lempeng. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap. Semprot tipis dengan larutan *asam sulfat P* dalam *metanol P* (2 dalam 5), amati bercak. Harga *Rf* dan warna bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku.*

**Disolusi** <1231>

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

*Alat tipe 1*: 100 rpm.

*Waktu*: 45 menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah $C_{22}H_{26}F_3N_3OS.2HCl$ yang terlarut, menggunakan prosedur yang tertera pada *Penetapan kadar*, dengan perbedaan sebagai berikut: pada *Fase gerak* menggunakan 0,3% *trietilamin P*; pada *Larutan uji,* encerkan larutan zat dengan sejumlah volume sama *Fase gerak*; pada *Larutan baku,* gunakan kadar dan komposisi yang sama dengan *Larutan uji;* pada *Sistem kromatografi* laju alir lebih kurang 2,0 ml per menit; pada *Prosedur* suntikkan sejumlah volume lebih kurang 100 µl.

*Toleransi* Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{22}H_{26}F_3N_3OS.2HCl$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

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

*Pengencer, Fase gerak, Larutan baku,* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Flufenazin Hidroklorida.*

*Larutan uji* Masukkan 6 tablet ke dalam labu tentukur yang cocok, tambahkan *Pengencer,* kocok selama 1 jam dan sonikasi selama 10 menit atau hingga diperoleh suspensi yang merata. Jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Pengencer* hingga diperoleh kadar flufenazin hidroklorida 0,06 mg per ml. Saring, buang 5 ml filtrat pertama.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, flufenazin hidroklorida, $C_{22}H_{26}F_3N_3OS.2HCl$, dalam bagian tablet yang digunakan dengan rumus:

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

*C* adalah kadar *Flufenazin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku; T* adalah jumlah dalam mg flufenazin hidroklorida dalam tablet seperti yang tertera pada etiket; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. ▪

***Tambahan monografi:***

**▪GEMFIBROZILI CAPSULAE**
**Kapsul Gemfibrozil**

Kapsul Gemfibrozil mengandung gemfibrozil, $C_{15}H_{22}O_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Gemfibrozil BPFI*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

**Identifikasi** Timbang sejumlah tertentu isi kapsul setara dengan lebih kurang 100 mg gemfibrozil, kocok dengan 10 ml *natrium hidroksida 0,1 N*. Saring ke dalam tabung sentrifuga 50 ml dan asamkan filtrat dengan *asam sulfat 3 N* hingga diperoleh endapan. Sentrifus dan buang beningan. Cuci endapan dengan sedikit air dan biarkan kering di udara. Keringkan di atas *silika gel P* selama 4 jam. Spektrum serapan inframerah endapan yang didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti *Gemfibrozil BPFI* yang diperlakukan sama.

**Disolusi** <1221>

*Media disolusi*: 900 ml *dapar fosfat 0,2 M pH 7,5* yang dibuat dengan melarutkan 545 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 5 L air, tambahkan 131 g *natrium hidroksida P*, encerkan dengan air hingga lebih kurang 19,5 L, campur. Atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *asam fosfat 1 N* atau *natrium hidroksida 1 N* dan encerkan dengan air sampai 20 L.

*Alat tipe 2*: 50 rpm.

*Waktu*: 45 menit.

*Larutan baku persediaan* Timbang saksama sejumlah *Gemfibrozil BPFI* larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,33 mg per ml. *[Catatan Mula-mula larutkan baku pembanding dalam sedikit metanol, tidak lebih 1% dari volume Larutan baku persediaan]*.

*Larutan baku* Masukkan sejumlah volume *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur dan encerkan dengan *natrium hidroksida 1 N* hingga kadar lebih kurang sama seperti *Larutan uji* yang telah disaring dan diencerkan.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah $C_{15}H_{22}O_3$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat *Larutan uji*, jika perlu encerkan dengan *natrium hidroksida 1 N*, dan serapan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm.

*Toleransi* Dalam waktu 45 menit, harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{15}H_{22}O_3$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

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

*Fase gerak*, *Larutan baku* dan *Larutan kesesuaian sistem* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Gemfibrozil*.

*Larutan uji* Timbang tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan semua isi kapsul dan campur, bersihkan cangkang kapsul dan timbang saksama, hitung bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 100 mg gemfibrozil, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 80 ml *metanol P*, kocok sampai larut. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, campur dan saring. Pindahkan 5,0 ml larutan jernih ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

*Prosedur* Lakukan menurut *Prosedur* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Gemfibrozil*. Hitung jumlah dalam mg gemfibrozil, $C_{15}H_{22}O_3$, dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus :

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

C adalah kadar *Gemfibrozil BPFI* dalam mg per ml dalam *Larutan baku*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat ▪

**GLIBENCLAMIDI COMPRESSI**
**Tablet Glibenklamida**

***Perubahan:***

**Identifikasi**

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

B. Pada pengujian *Senyawa sejenis*, bercak utama *Larutan ▪1▪* sesuai dengan *Larutan baku ▪4▪*.

***Perubahan:***

**Senyawa sejenis**

*Larutan ▪1▪* Timbang saksama sejumlah serbuk tablet mengandung 20 mg glibenklamida, ekstraksi empat kali, tiap kali dengan 5 ml campuran *diklorometan P-aseton P* (20:10), saring. Uapkan kumpulan ekstrak sampai kering pada suhu tidak lebih dari 40° pada tekanan ▪ (2 kPa) 15,04 mmHg.▪ Larutkan residu dalam 4 ml campuran *kloroform P-metanol P* (1:1).

*Larutan* ▪*2*▪ Larutan *4-[2-(5-kloro-2-metoksibenzamido) etil] benzensulfonamida BPFI* 0,012% dalam campuran *kloroform P-metanol P* (1:1).

*Larutan* ▪*3*▪ Larutan *metil N-4-[2-(5-kloro-2-metoksibenzamido) etil] benzen sulfonilkarbamat BPFI* 0,0020% dalam campuran *kloroform P-metanol P* (1:1).

*Larutan baku* ▪*4*▪ Larutan *Glibenklamida BPFI* 0,5% dalam campuran *kloroform P-metanol P* (1:1).

*Prosedur* Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan* ▪*1*▪, *Larutan* ▪*2*▪, *Larutan* ▪*3*▪, dan *Larutan* ▪*4*▪ pada lempeng kromatografi silika gel $GF_{254}$. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi fase gerak campuran *kloroform P-sikloheksan P-etanol P-asam asetat glasial P* (45:45:5:5) hingga merambat 15 cm dari garis penotolan. Angkat lempeng dan biarkan mengering di udara, amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. Tiap bercak yang sesuai dengan 4-[2-(5-kloro-2-metoksibenzamido) etil] benzensulfonamida dan metil N-4-[2-(5-kloro- 2-metoksi benzamido) etil]- benzen sulfonil karbamat dari *Larutan* ▪*1*▪ tidak lebih intensif dari masing-masing bercak yang diperoleh dari *Larutan* ▪*2*▪ dan *Larutan* ▪*3*▪.

***Perubahan:***

**Keseragaman kandungan** Tablet yang mengandung glibenklamida 5 mg atau kurang, memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Compressi:* Lakukan penetapan ▪dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan uji* Serbukkan satu tablet, tambahkan dengan campuran 2,0 ml air dan 20,0 ml *metanol P,* campur, sonikasi hingga terdispersi sempurna dan saring melalui penyaring membran 0,2 µm.

*Larutan baku* Pada 20,0 ml larutan *Glibenklamida BPFI* 0,025% dalam *metanol P,* tambahkan 2,0 ml air, campur, sonikasi hingga terdispersi sempurna dan saring melalui penyaring membran 0,2 µm.

*Prosedur* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar.* Hitung kandungan $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ dalam tiap tablet dengan membandingkan terhadap kadar *Glibenklamida BPFI.*▪

***Perubahan:***

**Penetapan kadar**

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

*Fase gerak* Buat campuran *asetonitril P*-larutan *kalium fosfat monobasa P* 1,36% yang sebelumnya diatur pHnya hingga 3,0 dengan *asam fosfat P* (47:53).

*Larutan baku* Larutkan 50 mg *Glibenklamida BPFI* dalam 10,0 ml *metanol P,* sonikasi selama 20 menit, tambahkan *metanol P* secukupnya hingga 50,0 ml. Encerkan 1 bagian larutan menjadi 4 bagian dengan *metanol P.* Pada 20,0 ml larutan tambahkan 2,0 ml air, campur.

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg glibenklamida, tambahkan campuran 2,0 ml air dan 20,0 ml *metanol P,* campur, sonikasi hingga terdispersi sempurna dan saring melalui penyaring membran 0,2 µm.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 300 nm dan kolom baja tahan karat 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur.* Simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama lebih kurang 20 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, glibenklamida, $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

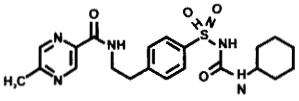
$$22C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Glibenklamida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*▪

***Tambahan monografi:***

**▪GLIPIZIDUM**

**Glipizida**



*1-Sikloheksil-3-[[p-[2-(5-metilpirazin karboksamido) etil]fenil]sulfonil]urea* [29094-61-9]

$C_{21}H_{27}N_5O_4S$ BM 445,54

Glipizida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{21}H_{27}N_5O_4S$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

**Pemerian** Serbuk hablur putih atau hampir putih.

**Kelarutan** Praktis tidak larut dalam air dan dalam etanol 96%; sangat sukar larut dalam metilen klorida dan dalam aseton; larut dalam larutan alkali hidroksida encer.

**Baku pembanding** *Glipizida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. *Senyawa Sejenis A Glipizida BPFI;* [N-{2-[(4-aminosulfonil)-fenil]etil}-5-metil-pirazinkarboksamida] ($C_{14}H_{16}N_4O_3S$ BM 320,37), tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

**Identifikasi**

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

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 20 µg per ml dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Glipizida BPFI*.

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

**Susut pengeringan** <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 100° selama 3 jam.

**Sisa pemijaran** <301> Tidak lebih dari 0,4%.

**Logam berat** <371> *Metode III*, tidak lebih dari 50 bpj.

**Senyawa sejenis** Tidak lebih dari 0,5% untuk masing-masing cemaran; dan tidak lebih dari 1,5% jumlah cemaran *[Catatan Gunakan alat gelas berkadar aktinik rendah]*. Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan dapar* Tambahkan 4,0 ml *n-butilamin P* pada 1000 ml air. Atur pH hingga 3,0 ± 0,05 dengan penambahan *asam fosfat P*.

*Pengencer* Buat campuran air-*asetonitril P*-*metanol P* (3:1:1).

*Fase gerak* Buat campuran *Larutan dapar*-*asetonitril P*-*metanol P* (3:1:1) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku persediaan* Buat larutan *Glipizida BPFI* dalam *metanol P* hingga kadar 0,1 mg per ml.

*Larutan baku* Buat *Larutan baku Senyawa Sejenis A Glipizida BPFI* dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml. Pipet 2 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 2,0 ml *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Larutan mengandung *Glipizida BPFI* lebih kurang 2 µg per ml dan *Senyawa Sejenis A Glipizida BPFI* lebih kurang 2 µg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 4 ml larutan ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* waktu retensi puncak glipizida lebih kurang 45 menit; waktu retensi relatif senyawa sejenis A glipizida dan glipizida berturut–turut adalah lebih kurang 0,12 dan 1,0; waktu retensi relatif cemaran lain yang diketahui, metil-N-4-[2-(5-metilpirazin-2-karboksamido) etil] benzen-sulfonil karbamat, lebih kurang 0,18; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0% untuk setiap puncak.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 35 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A glipizida dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$6{,}25\left(\frac{C_A}{W}\right)\left(\frac{r_A}{r_{SA}}\right)$$

$C_A$ adalah kadar *Senyawa Sejenis A Glipizida BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku; W* adalah glipizida dalam mg yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*; $r_A$ dan $r_{SA}$ berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A glipizida yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.* Hitung persentase cemaran lain dalam glipizida dengan rumus:

$$6{,}25\left(\frac{C_G}{W}\right)\left(\frac{r_i}{r_{SG}}\right)$$

$C_G$ adalah kadar *Glipizida BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku;* $r_i$ adalah respons puncak masing-masing cemaran yang diperoleh dari *Larutan uji* dan $r_{SG}$ adalah respons puncak dari glipizida yang diperoleh dari *Larutan baku; W* adalah glipizida dalam mg yang digunakan untuk membuat *Larutan uji*. Abaikan setiap puncak cemaran yang kurang dari 0,05%.

**Penetapan kadar** *[Catatan Gunakan alat gelas aktinik rendah]* Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi*<931>.

*Dapar* Larutkan 13,8 gram *natrium fosfat monobasa P* dalam air, encerkan dengan air hingga 1000 ml. Atur pH hingga 6,00 ± 0,05 dengan penambahan *natrium hidroksida 2,0 N*.

*Fase gerak* Buat campuran *Dapar* dan *metanol P* (55:45), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Glipizida BPFI,* larutkan dalam *metanol P* dan encerkan secara kuantitatif dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml. Pipet 25 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Dapar* sampai tanda hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 25 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Dapar* sampai tanda hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 0,05 mg per ml.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, glipizida, $C_{21}H_{27}N_5O_4S$, dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$400C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Glipizida BPFI* dalam mg per ml dalam *Larutan baku; $r_U$ dan $r_S$* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. Simpan pada suhu ruang. ■

***Tambahan monografi:***

## ▪GLIPIZIDI COMPRESSI

### Tablet Glipizida

Tablet Glipizida mengandung glipizida, $C_{21}H_{27}N_5O_4S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Glipizida BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. *Senyawa Sejenis A Glipizida BPFI* [N-{2-[( 4-aminosulfonil)-fenil]etil}-5-metil-pirazinkarboksamida] ($C_{14}H_{16}N_4O_3S$ BM 320,70), tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

**Identifikasi**

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

B. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 10 mg glipizida masukkan ke dalam tabung sentrifuga bertutup kaca, tambahkan 10 ml *metanol P*, tutup dan kocok. Sentrifus campuran ini dan gunakan beningan sebagai *Larutan uji*. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan memanjang dengan panjang lebih kurang 7 cm secara terpisah masing-masing 100 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku Glipizida BPFI* dalam *metanol P* dengan kadar 1 mg per ml pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak campuran *toluen P-etil asetat P-asam format 98%* (5:3:2). Biarkan fase gerak merambat sampai lebih kurang 2,5 cm dari bagian atas lempeng. Angkat lempeng, tandai batas pelarut dan keringkan pada suhu $80^0$ selama 30 menit. Dinginkan, semprot lempeng dengan *larutan natrium hipoklorit 0,5%* dan biarkan kering di udara. Semprot dengan etanol, keringkan di udara dan semprot dengan campuran *larutan kanji 1%* dan *larutan kalium iodida 1%* (1:1) yang dibuat segar. Harga $R_f$ bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan harga $R_f$ bercak utama *Larutan baku.*

**Disolusi** <1221>

*Media disolusi*: 900 ml, *cairan usus buatan LP* (tanpa pankreatin).

*Alat tipe 2*: 50 rpm.

*Waktu*: 45 menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah $C_{21}H_{27}N_5O_4S$ yang terlarut dengan mengukur filtrat larutan uji dibandingkan dengan larutan baku *Glipizida BPFI* yang telah diketahui kadarnya dalam media yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm.

*Toleransi* Dalam waktu 45 menit, harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{21}H_{27}N_5O_4S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Keseragaman sediaan** <911> Memenuhi syarat. Prosedur berikut ini digunakan jika diperlukan keseragaman kandungan. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Dapar, Fase gerak* dan *Larutan baku* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Glipizida.*

*Larutan uji* Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur yang sesuai, tambahkan *Dapar* hingga setengah dari volume labu tentukur, kocok dengan pengaduk mekanik selama 10 menit, hingga tablet hancur sempurna. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda dan sonikasi selama 15 menit untuk memperoleh larutan dengan kadar glipizida lebih kurang 0,05 mg per ml. Saring melalui penyaring tahan pelarut.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti pada *Penetapan kadar* dalam *Glipizida.* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume yang sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah mg, glipizida, $C_{21}H_{27}N_5O_4S$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$CV\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Glipizida BPFI* dalam mg per ml dalam *Larutan baku*; *V* adalah volume *Larutan uji* yang digunakan dalam ml; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak glipizida *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Senyawa sejenis** Tidak lebih dari 2,0%

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

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

*Larutan baku persediaan* Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Glipizida BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur dan larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Glipizida BPFI,* larutkan dalam *metanol P* dan tambahkan *Larutan baku persediaan* hingga diperoleh larutan dengan kadar *Glipizida BPFI* lebih kurang 100 µg per ml dan *Senyawa Sejenis A Glipizida BPFI* lebih kurang 0,5 µg per ml. Pipet 25 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Dapar* sampai tanda *Larutan uji* Lakukan seperti yang tertera pada *Larutan uji* pada *Penetapan kadar.*

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Glipizida BPFI.* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif glipizida dan senyawa sejenis A glipizida berturut– turut adalah lebih kurang 1,0 dan 0,2; resolusi, *R,* antara senyawa sejenis A glipizida dan glipizida tidak kurang dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang untuk senyawa sejenis A glipizida tidak lebih dari 5%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, glipizida N-{2-[(4-aminosulfonil)-fenil]etil}-5-metil-pirazinkarboksamida (Senyawa sejenis A glipizida) dalam tablet yang digunakan dengan rumus :

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

*C* adalah kadar *Senyawa Sejenis A Glipizida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A glipizida *dalam Larutan uji* dan *Larutan baku.*

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

*Dapar, Fase gerak* dan *Larutan baku* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Glipizida.*

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg glipizida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 50 ml *metanol P* dan sonikasi selama 15 menit. Encerkan dengan *Dapar* sampai tanda dan sonikasi kembali selama 15 menit. Saring dengan penyaring tahan pelarut.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Glipizida.* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* dan rekam respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, glipizida, $C_{21}H_{27}N_5O_4S$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

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

*C* adalah kadar *Glipizida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku;* $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Simpan dalam wadah tertutup rapat.■

## GRISEOFULVINI COMPRESSI
**Tablet Griseofulvin**

***Perubahan:***
**Disolusi** <1231>

*Media disolusi*: 1000 ml air yang mengandung 40 mg■ per ml *natrium lauril sulfat P*.

*Alat tipe 2*■: ■75■ rpm

*Waktu*: ■90■ menit

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah $C_{17}H_{17}ClO_6$, yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji, jika perlu diencerkan dengan campuran metanol P air (4:1), dan serapan larutan baku *Griseofulvin BPFI* dalam media yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 291 nm.

*Toleransi* Dalam waktu ■90■ menit harus larut tidak kurang dari ■75%■ (Q) $C_{17}H_{17}ClO_6$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Griseofulvin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

*Larutan uji*■■ Masukkan ■1■tablet ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan *metanol P* yang diukur saksama secukupnya hingga kadar griseofulvin tidak lebih dari 1 mg per ml, kocok secara mekanik selama 1 jam atau lebih lama, ■untuk mendispersikan■ zat uji secara sempurna, dan sonikasi selama 1 menit. Sentrifus sebagian dari larutan ini, encerkan secara kuantitatif sejumlah volume beningan yang diukur saksama hingga kadar griseofulvin lebih kurang 10 µg per ml.

*Prosedur* Ukur serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 292 nm, menggunakan *metanol P* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, griseofulvin, $C_{17}H_{17}ClO_6$, dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{CL}{D}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Griseofulvin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku; L* adalah jumlah mg griseofulvin dalam tablet yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar griseofulvin dalam µg per ml *Larutan uji* dari jumlah per tablet seperti yang tertera pada etiket dan besarnya faktor pengenceran; $A_U$ dan $A_S$ berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

## GUAIFENESINUM
**Guaifenesin**

***Perubahan:***
**Baku pembanding** *Guaifenesin BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak kurang dari 10 mm Hg pada suhu 60° sampai bobot tetap, sebelum digunakan. ■Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Guaiakol BPFI;* ■Tidak boleh dikeringkan; setelah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.■

***Perubahan:***
**Identifikasi**

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan ■40 µg per ml■ dalam ■*metanol P*■ menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Guaifenesin BPFI.*

***Hilangkan persyaratan:***
■**pH** <1071> Antara 5,0 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan (1 dalam 100).■

***Hilangkan persyaratan:***
■**Guaiakol bebas** Tidak lebih dari 0,03%. Masukkan 1,0 g ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 25,0 ml air, jika perlu hangatkan hingga larut, tambahkan 1,0 ml *kalium heksasianoferat (III) LP* dan goyangkan. Tambahkan 5 ml larutan *4-aminoantipirin P* (1 dalam 200), catat waktu mulai reaksi menggunakan pencatat waktu. Goyangkan labu selama 5 detik, encerkan segera dengan larutan *natrium bikarbonat P* (1 dalm 1200) sampai tanda. Tepat 15 menit setelah penambahan larutan *4-aminoantipirin P,* ukur serapan larutan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 500 nm, terhadap pereaksi blangko; serapan larutan tidak lebih besar dari larutan kontrol yang dibuat dengan cara yang sama menggunakan 3,0 ml larutan *Guaiakol BPFI* (1 dalam 10.000).■

***Tambahan persyaratan:***
■ **Kemurnian kromatografi**

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

*Larutan uji* Larutkan 20 mg dalam 10 ml *Larutan B.*

*Enceran larutan uji* Masukan 1,0 ml *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Larutan B* sampai tanda.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji* dan *Enceran larutan uji* ke dalam kromatograf dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase masing-masing cemaran yang digunakan dengan rumus:

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

*F* adalah faktor respons puncak guaiakol yang setara dengan 0,63, yang mempunyai waktu retensi relatif 1,4 dan 1,0 untuk semua cemaran lainnya; $r_i$ adalah luas masing-masing respons puncak selain dari puncak utama guaifenesin pada *Larutan uji*; $r_s$ adalah respons puncak utama pada kromatogram *Enceran larutan uji*: tidak lebih dari 1,5% isomer β guaifenesin [2-(2-metoksifenoksi)-1,3-propanadiol], pada waktu retensi relatif lebih kurang 0,9; tidak lebih dari 0,03% guaiakol; tidak lebih dari 0,5% untuk masing-masing cemaran lain dan tidak lebih dari 1,0% untuk seluruh cemaran selain dari isomer β guaifenesin dan guaiakol.■

***Tambahan persyaratan:***

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

***Perubahan:***

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

*Larutan A* Buat campuran air-*asam asetat glasial P* (990:10).

*Larutan B* Gunakan *asetonitril P*.

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

*Larutan baku* Buat larutan *Guaifenesin BPFI* dalam *Larutan B* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Larutkan dan encerkan dengan *Larutan B* sampai tanda.

*Larutan resolusi* Buat larutan dalam *Larutan B* hingga tiap ml mengandung *Guaifenesin BPFI* lebih kurang 0,5 mg dan *Guaiakol BPFI lebih kurang* 0,02 mg.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 276 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm dan berisi bahan pengisi *L1*, dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

| Waktu (menit) | Larutan A (%) | Larutan B (%) | Elusi |
|---|---|---|---|
| 0 - 32 | 80 → 50 | 20 → 50 | gradien linier |
| 32 - 35 | 50 → 80 | 50 → 20 | gradien linier |

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif isomer β guaifenesin, guaifenesin dan guaiakol berturut-turut adalah lebih kurang 0,9; 1,0 dan 1,3; dan resolusi, *R*, antara puncak guaifenesin dan puncak guaiakol tidak kurang dari 3. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*; simpangan baku relatif untuk penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg guaifenesin, $C_{10}H_{14}O_4$ dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$50C\left(\frac{r_u}{r_s}\right)$$

*C* adalah kadar *Guaifenesin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; $r_u$ dan $r_s$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase $C_{10}H_{14}O_4$ dalam zat uji. Untuk nilai ini tambahkan persentase isomer β guaifenesin yang diperoleh dari uji *Kemurnian kromatografi*.■

## HYDROCORTISONI BUTIRAS
**Hidrokortison Butirat**

***Perubahan:***

**Baku pembanding** *Hidrokortison Butirat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 78° selama 3 jam sebelum digunakan. ■Simpan dalam wadah tertutup rapat.■

***Perubahan:***

**Identifikasi**

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan ■10 µg per ml■ dalam *metanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Hidrokortison Butirat BPFI;* daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 242 nm: berbeda tidak lebih dari 3,0%.

***Hilangkan persyaratan:***

■**Jarak lebur** <1031> *Metode II* antara 197° dan 208°, disertai peruraian, jarak antara awal dan akhir peleburan tidak lebih dari 4°.■

***Hilangkan persyaratan:***

▪ **Hidrokortison 21-butirat dan cemaran jenis** Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*, buat kromatogram dengan panjang 2 kali waktu retensi komponen utama: jumlah respons semua puncak lain kecuali puncak pelarut tidak lebih dari 2,0% dari puncak utama, dan tidak ada satu puncak pun yang lebih besar dari 1,0%.▪

***Tambahan persyaratan:***

▪ **Kemurnian kromatografi** Masing-masing cemaran tidak lebih dari 1,0% dan jumlah cemaran tidak lebih dari 2,0%.

*Larutan A* Buat larutan dari 1 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 ml air. Atur pH hingga 5,5 dengan penambahan larutan *kalium hidroksida 45%*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

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

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

*Pelarut* Buat campuran *asetonitril P* dan *Larutan A* (80:20).

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Hidrokortison Butirat BPFI* larutkan dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm dan berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 2,0 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

| Waktu (menit) | Larutan A (%) | Larutan B (%) | Elusi |
|---|---|---|---|
| 0 | 80 | 20 | setimbang |
| 0 - 12,5 | 80 → 35 | 20 → 65 | gradien linier |
| 12,5 - 15,5 | 35 | 65 | isokratik |
| 15,5 - 20,5 | 35 → 80 | 65 → 20 | gradien linier |
| 20,5 - 22,5 | 80 | 20 | setimbang kembali |

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan uji*. Rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara hidrokortison butirat dan cemaran tidak kurang dari 1,0; dan efisiensi kolom tidak kurang dari 10.000 lempeng teoritis.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) Larutan uji dan Larutan baku ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Abaikan puncak yang persentasenya 0,05% atau kurang. Hitung masing-masing persentase cemaran dalam hidrokortison butirat dengan rumus :

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

$C_S$ adalah kadar *Hidrokortison Butirat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; $C_U$ adalah kadar hidrokortison butirat dalam mg per ml *Larutan uji*; $r_i$ adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan $r_s$ adalah respons puncak utama *Larutan baku*.▪

***Perubahan:***

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

*Fase gerak* Buat campuran air-*asetonitril P*-*asam asetat glasial P*▪ (124:76:1)▪ saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

▪*Pelarut* Buat campuran *tetrahidrofuran P-asam asetat glasial P* (1000:1).

*Larutan pengencer* Buat campuran *metanol P*-air-*asam asetat glasial P* (500:500:1), saring.

*Larutan baku* Timbang saksama ▪sejumlah▪ *Hidrokortison Butirat BPFI* larutkan dalam *Pelarut*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Larutan pengencer* sampai tanda.

*Larutan kesesuaian sistem* Larutkan sejumlah propil 4-hidroksibenzoat dan *Hidrokortison Butirat BPFI* dalam *Pelarut*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pelarut* hingga kadar masing-masing 0,1 mg per ml. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Larutan pengencer* sampai tanda. ▪

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, ▪larutkan dan encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda▪. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Larutan pengencer* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom ▪3,0 mm x 10 cm▪ dan berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap ▪*Larutan kesesuaian sistem*▪, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: ▪waktu retensi relatif untuk propil 4-hidroksibenzoat dan hidrokortison butirat berturut-turut lebih kurang 0,7 dan 1,0; resolusi, *R*, antara propil 4-hidroksibenzoat dan hidrokortison butirat tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 4000 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 1,6 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.▪

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama ▪ (lebih kurang 5 µl)▪ *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ▪rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama.▪ Hitung jumlah dalam mg, hidrokortison butirat, $C_{25}H_{36}O_6$, dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$\blacksquare\ 2500C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\ \blacksquare$$

*C* adalah kadar *Hidrokortison Butirat BPFI* dalam ▪mg▪ per ml *Larutan baku; $r_U$* dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

## ISONIAZIDI COMPRESSI
**Tablet Isoniazid**

***Perubahan:***
**Baku pembanding** *Isoniazid BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. ▪Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.▪

***Perubahan:***
**Disolusi** <1231>

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

*Alat tipe 1*: 100 rpm.

*Waktu*: 45 menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah $C_6H_7N_3O$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji, jika perlu encerkan dengan ▪*Media disolusi*▪, dan serapan larutan baku *Isoniazid BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 263 nm.

*Toleransi* Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_6H_7N_3O$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

*Larutan dapar* Buat larutan *kalium fosfat monobasa 0,1 M*, atur pH hingga 6,9 dengan penambahan *natrium hidroksida 10 N*, tambahkan trietanolamin secukupnya hingga diperoleh larutan dengan kadar *trietanolamina 0,2 mM*, campur.

*Fase gerak* Buat campuran *Larutan dapar-metanol P* (95:5) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Isoniazid BPFI* larutkan dalam *Fase gerak* jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,32 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 32 mg isoniazid, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 40 ml *Fase gerak* dan sonikasi selama 10 menit. Dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda dan sentrifus selama 5 menit.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm dan berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, *k'*, tidak kurang dari 2,35; efisiensi kolom tidak kurang dari 1800 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg isoniazid, $C_6H_7N_3O$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

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

*C* adalah kadar *Isoniazid BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku; $r_U$* dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*▪

## KETOCONAZOLUM
**Ketokonazol**

***Perubahan:***
**Baku pembanding** *Ketokonazol BPFI*; Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. ▪Simpan dalam wadah tertutup rapat.▪

***Tambahan persyaratan:***
**Cemaran senyawa organik mudah menguap <471>**
*Metode IV* Memenuhi syarat.

## KETOPROFENUM
**Ketoprofen**

Ketoprofen mengandung tidak kurang dari ▪98,5%▪ dan tidak lebih dari 101% $C_{16}H_{14}O_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

***Perubahan:***
**Kelarutan** Mudah larut dalam etanol, ▪dalam aseton dan dalam metilen klorida; praktis tidak larut dalam air.

***Perubahan:***
**Baku pembanding** *Ketoprofen BPFI*; ▪lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. ▪

***Perubahan:***
**Identifikasi**
▪2.

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

B. Serapan larutan ▪(1 dalam 100.000) ▪ dalam *metanol P*-air (3:1)▪ menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang ▪258 nm▪. Berbeda tidak lebih dari 3%, di hitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

▪
▪

***Perubahan:***
**Jarak lebur** <1031> ▪*Metode I* antara 92,0° dan 97,0°.▪

***Perubahan:***
**Sisa pemijaran** <301> Tidak lebih dari ▪0,2%. ▪

***Tambahan persyaratan:***
▪ **Rotasi jenis** <1081> Antara +1° dan -1°, lakukan penetapan menggunakan 10 mg zat per ml dalam *etanol dehidrat P.* ▪

***Tambahan persyaratan:***
▪**Logam berat** <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj. ▪

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

*Dapar pH 3,5* Larutkan 68,0 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 ml air, atur hingga pH 3,5 ± 0,05 dengan penambahan *asam fosfat P.*

*Fase gerak* Buat campuran *Dapar pH 3,5 asetonitril P*-air (2:43:55), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan kesesuaian sistem* Larutkan sejumlah tertentu *Ketoprofen BPFI* dan 3-benzoil benzoat encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga diperoleh kadar berturut-turut 0,01 mg dan 5 µg per ml *[Catatan Lindungi larutan dari cahaya].*

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Ketoprofen BPFI,* larutkan dalam *Fase gerak* sehingga diperoleh kadar lebih kurang 2 µg per ml. *[Catatan Lindungi larutan dari cahaya].*

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. *[Catatan Lindungi larutan dari cahaya].*

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 233 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm, berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif untuk asam 3-benzoilbenzoat dan ketoprofen berturut-turut adalah lebih kurang 0,8 dan 1,0; resolusi, *R,* antara asam 3-benzoilbenzoat dan ketoprofen tidak kurang dari 4; efisiensi kolom yang ditetapkan dari puncak ketoprofen, tidak kurang dari 2250 lempeng teoritis; dan faktor ikutan untuk puncak ketoprofen tidak lebih dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi selama 7 kali waktu retensi ketoprofen, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dengan rumus :

$$10.000\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{r_i}{r_s}\right)$$

*C* adalah kadar *Ketoprofen BPFI* dalam mg per ml dalam *Larutan baku; W* adalah berat dalam mg ketoprofen dalam *Larutan uji;* $r_i$ adalah respons puncak masing-masing cemaran selain puncak utama ketoprofen yang diperoleh dari *Larutan uji;* $r_s$ adalah respons puncak utama ketoprofen dari *Larutan baku.* ▪

***Tambahan persyaratan:***
**Cemaran senyawa organik mudah menguap** <471> *Metode IV* Memenuhi syarat.▪

***Perubahan:***
**Penetapan kadar** Timbang saksama lebih kurang ▪450 mg zat▪, larutkan dalam 25 ml *etanol P*▪. Tambahkan 25 ml air dan beberapa tetes *merah fenol LP.* Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N LV* yang telah dibakukan dengan baku primer asam benzoat.

Lakukan penetapan blangko jika perlu lakukan koreksi.

▪ *1ml natrium hidroksida 0,1N setara dengan 25,43 mg $C_{16}H_{14}O_3$*

## KETOPROFENI CAPSULAE
**Kapsul Ketoprofen**

***Perubahan:***

**Baku pembanding** ▪*Ketoprofen BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis A Ketoprofen BPFI (3-Asetilbenzofenon). Senyawa Sejenis C Ketoprofen BPFI {Asam 2-(3-karboksifenil) propionat}.*▪

***Tambahan persyaratan:***

▪ **Disolusi** <1231>

*Media disolusi:* 900 ml dapar fosfat yang dibuat dengan melarutkan 1,46 g *kalium fosfat monobasa P* dan 20,06 g *natrium fosfat dibasa P* dalam air hingga 1000 ml, atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *asam fosfat P.*

*Alat tipe 2:*50 rpm.

*Waktu:* 45 menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah, $C_{16}H_{14}O_3$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat *Larutan uji* yang diencerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar ketoprofen lebih kurang 0,001% dan serapan *Larutan baku Ketoprofen BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 260 nm. Serapan jenis pada panjang gelombang maksimum 260 nm adalah 662.

*Toleransi* Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{16}H_{14}O_3$ dari jumlah yang tertera pada etiket.▪

***Perubahan:***

**Senyawa sejenis** ▪Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Gunakan larutan yang dibuat baru dan terlindung dari cahaya].*

*Fase gerak* Buat campuran *Dapar fosfat pH 3,5-asetonitril P*-air (2:43:55) yang dibuat baru.

*Pelarut A* Buat campuran *asetonitril P*-air (40:60).

*Larutan baku 1* Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis C Ketoprofen BPFI* (Asam 2-(3-karboksifenil) propionat) dalam *Pelarut A* hingga kadar 0,0002%.

*Larutan baku 2* Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Ketoprofen BPFI* (3-asetilbenzofenon) dalam *Pelarut A* hingga kadar 0,0003%.

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan 100 mg ketoprofen, kocok dengan 100 ml *Pelarut A,* saring dan gunakan filtrat.

*Enceran larutan uji* Encerkan 1 bagian volume *Larutan uji* dengan *Pelarut A* hingga 50 bagian volume, kemudian encerkan 1 bagian volume larutan ini dengan *Pelarut A* hingga 10 bagian volume.

*Larutan resolusi* Encerkan 1 bagian volume *Larutan uji* dengan *Pelarut A* hingga 100 bagian volume, kemudian pada 1 ml larutan ini tambahkan 1 ml *Larutan baku 2.*

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 233 nm, kolom baja tahan karat 4,6 mm x 15 cm dan berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm dan laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam luas puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R* antara ketoprofen dan 3-asetilbenzofenon tidak kurang dari 7.

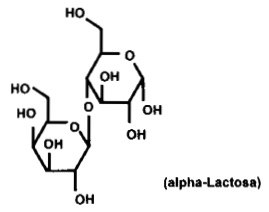
*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku 1, Larutan baku 2, Larutan uji* dan *Enceran larutan uji* ke dalam kromatograf. Lakukan kromatografi selama 7 kali waktu retensi ketoprofen. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Respons puncak yang sesuai dengan asam 2-(3-karboksifenil) propionat pada *Larutan uji* tidak lebih besar dari puncak utama *Larutan baku 1* (0,2%), respons puncak yang sesuai dengan 3-asetilbenzofenon pada *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons puncak utama dari *Larutan baku 2* (0,3%), respons puncak dari puncak sekunder pada *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons puncak utama dari *Enceran larutan uji* (0,2%). Abaikan puncak dengan respons kurang dari 0,1 kali respons puncak utama *Enceran larutan uji* (0,02%).

***Perubahan judul monografi* :**

## LACTOSUM
**Laktosa**

Dengan: *Lactosum anhydras* dan *Lactosum monohydras*

## LACTOSUM ANHYDRAS
**Laktosa Anhidrat**




$C_{12}H_{22}O_{11}$ BM 342,30

Laktosa anhidrat terutama adalah beta laktosa atau campuran dari alfa dan beta laktosa.

**Pemerian** Serbuk putih atau hampir putih.

**Kelarutan** Mudah larut dalam air; praktis tidak larut dalam etanol.

**Baku pembanding** *Laktosa Anhidrat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 80° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Sukrosa BPFI;* jangan dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Fruktosa BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 70° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Dekstrosa BPFI;* bentuk anhidrat dari dekstrosa, lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 16 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

**Identifikasi**

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

B. Lakukan *Uji identifikasi B* seperti yang tertera pada *Laktosa Monohidrat,* kecuali gunakan *Laktosa Anhidrat BPFI* untuk menggantikan *Laktosa Monohidrat BPFI* dalam *Larutan baku A* dan *B* dan gunakan laktosa anhidrat untuk *Larutan uji.*

C. Lakukan uji *Identifikasi C* seperti yang tertera pada *Laktosa Monohidrat.*

**Susut pengeringan** <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 80° selama 2 jam.

**Air** <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%; lakukan penetapan untuk sediaan yang mengandung laktosa anhidrat dalam campuran *metanol P-formamida P* (2:1).

**Logam berat** <371> *Metode III* Tidak lebih dari 5 bpj.

**Kandungan anomer alpha dan beta** Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Pereaksi sililasi* Buat campuran *piridin P-trimetilsililimidazol P* (72:28).

*Campuran resolusi* Buat campuran alfa laktosa monohidrat dan beta laktosa yang mempunyai perbandingan anomer lebih kurang 1:1, berdasarkan pada kandungan anomer alfa laktosa monohidrat dan beta laktosa yang tertera pada etiket.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 4 mm x 90 cm berisi fase cair *G19* 3% pada bahan penyangga *S1A*. Pertahankan suhu kolom pada lebih kurang 215°, suhu injektor dan detektor pada lebih kurang 275°. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 40 ml per menit.

*Prosedur derivatisasi* Masukkan lebih kurang 1 mg zat uji ke dalam vial 5-ml yang dilengkapi dengan tutup ulir, tambahkan 0,45 ml *dimetil sulfoksida P*, tutup vial rapat-rapat dengan tutup ulir, vorteks hingga larut. Tambahkan 1,8 ml *Pereaksi sililasi*, tutup vial rapat-rapat dan campur perlahan. Masukkan lebih kurang 1 mg *Campuran resolusi* ke dalam vial reaksi 5-ml kedua yang dilengkapi dengan tutup ulir, tambahkan 0,45 ml *dimetil sulfoksida P*, tutup vial rapat-rapat, vorteks hingga larut. Tambahkan 1,8 ml *Pereaksi sililasi*, tutup vial rapat-rapat dengan tutup ulir dan campur perlahan. Pertahankan kedua vial pada suhu ruang selama 20 menit sebelum digunakan.

*Prosedur* Suntikkan 2,0 µl *Campuran resolusi* yang telah diderivatisasi ke dalam kromatograf dan rekam kromatogram, ukur respons puncak utama. Waktu retensi relatif untuk derivat silil dari alpha laktosa dan beta laktosa berturut – turut lebih kurang 0,7 dan 1,0, resolusi, *R*, antara kedua puncak tidak kurang dari 3,0. Dengan cara yang sama suntikkan 2,0 µl laktosa anhidrat yang telah diderivatisasi ke dalam kromatograf. Ukur respons puncak utama. Hitung persentase dari anomer alpha dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$\frac{100r_a}{(r_a + r_b)}$$

$r_a$ adalah respons puncak anomer derivat alpha silil; $r_b$ adalah respons puncak anomer derivat beta silil. Hitung persentase anomer beta dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$\frac{100r_b}{(r_a + r_b)}$$

**Syarat lain** Memenuhi syarat *Wadah dan penyimpanan, Kejernihan dan warna larutan, Rotasi jenis* <1081>, *Batas mikroba* <51>, *Keasaman-kebasaan, Sisa pemijaran* <301>, *Protein dan cemaran yang menyerap cahaya* <1191>, seperti yang tertera pada *Laktosa Monohidrat.*

**Penandaan** Menyatakan jumlah alfa dan beta laktosa, tentukan berdasarkan kandungan anomer alfa dan beta. ■

***Tambahan monografi:***

■ **LACTOSUM MONOHYDRAS**

**Laktosa Monohidrat**

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

Laktosa monohidrat merupakan disakarida alami yang diperoleh dari susu, yang mengandung 1 molekul glukosa dan 1 molekul galaktosa *[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 dari 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 dalam 10 ml air mendidih: larutan jernih dan hampir tidak berwarna. Ukur serapan larutan pada panjang gelombang 400 nm. Serapan dibagi tinggi puncak dalam cm tidak lebih dari 0,04.

**Identifikasi**

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

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

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

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

*Larutan baku A* Buat larutan *Laktosa Monohidrat BPFI* dalam *Pengencer* dengan kadar 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 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 larutan yang mengandung 0,5 g timol dalam campuran *etanol P-asam sulfat P* (95:5). Panaskan lempeng pada suhu 130° selama 10 menit: bercak utama dan harga *Rf* 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.

C. Larutkan 250 mg dalam 5 ml air. Tambahkan 3 ml *amonium hidroksida P,* panaskan dalam tangas air pada suhu 80° selama 10 menit: terjadi warna merah.

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

**Batas mikroba** <51> Angka mikroba aerob total tidak lebih dari 100 per g; angka jamur dan ragi total tidak lebih dari 50 per g dan tidak boleh mengandung *Escherichia coli.*

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

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

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

**Sisa pemijaran** <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan pemijaran pada suhu 600° ± 25°.

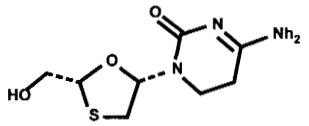
**Logam berat** <371> Tidak lebih dari 5 bpj; larutkan 4 g dalam 20 ml air hangat, tambahkan 1 ml *asam klorida 0,1 N*, encerkan dengan air hingga 25 ml.

**Protein dan cemaran yang menyerap cahaya** Ukur serapan cahaya larutan 1% (b/v) pada rentang 210 nm sampai 300 nm. Serapan dibagi tinggi puncak 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.■

***Tambahan monografi:***
**▪LAMIVUDINUM**
**Lamivudin**



*(-)-1-[(2R,5S)-2-(Hidroksimetil)-1,3-oksatiolan-5-il] sitosin* [134678-17-4]
$C_8H_{11}N_3O_3S$ BM 229,26

Lamivudin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_8H_{11}N_3O_3S$, dihitung terhadap zat anhidrat dan bebas pelarut.

**Pemerian** Padat, putih atau hampir putih. Melebur pada suhu lebih kurang 176°.

**Kelarutan** Larut dalam air.

**Baku pembanding** *Lamivudin BPFI* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. Simpan dalam lemari beku, *Campuran Resolusi A Lamivudin BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. Simpan dalam lemari beku; *Campuran Resolusi B Lamivudin BPFI;* tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. Simpan dalam suhu ruang.

**Identifikasi**

A. Spektrum serapan inframerah zat yangdidispersikan dalam *minyak mineral P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Lamivudin BPFI.*

B. Waktu retensi puncak utama kromotogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan resolusi*, yang diperoleh pada uji *Batas lamivudin enantiomer.*

**Serapan cahaya** Tidak lebih dari 0,0015, lakukan seperti pada *Spektrofotometri dan Hamburan Cahaya* <1191> menggunakan larutan 50 mg per ml dalam air, dalam sel 4 cm pada panjang gelombang 440 nm.

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

**Batas lamivudin enantiomer**. Tidak lebih dari 0,3%, lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan amonium asetat 0,1M* Larutkan lebih kurang 7,7 g amonium asetat dalam air dan encerkan dengan air hingga 1000 ml.

*Fase gerak* Buat campuran *Larutan amonium asetat 0,1 M-metanol P* (95:5), saring dan awaudarakan.

*Larutan resolusi* Timbang saksama sejumlah *Campuran Resolusi A Lamivudin BPFI*, larutkan dalam air hingga diperoleh kadar 0,25 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda.

*Sistem Kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 270 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L45.* Pertahankan suhu kolom antara 15° dan 30°. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*; resolusi, *R,* antara lamivudin dan lamivudin enantiomer tidak kurang dari 1,5 *[Catatan Waktu retensi relatif lamivudin dan lamivudin enantiomer berturut - turut adalah lebih kurang 1,0 dan 1,2].*

*Prosedur* Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase lamivudin enantiomer dalam zat uji yang digunakan dengan rumus :

$$100\left[\frac{r_U}{(r_u + r_S)}\right]$$

$r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak lamivudin enantiomer dan lamivudin.

**Batas sisa pelarut** Tidak lebih dari 0,2% etanol, tidak lebih dari 0,2% isopropil asetat, tidak lebih dari 0,1% metanol, tidak lebih dari 0,1% trietilamin dan tidak lebih dari 0,3% total sisa pelarut. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku internal* Ukur saksama lebih kurang 1 ml 2-pentanon, masukkan dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan campuran *dimetil sulfoksida P*-air (1:1) sampai tanda.

*Larutan baku* Pipet 10 ml *Larutan baku internal,* ke dalam labu tentukur 100-ml. Pada labu yang sama tambahkan masing-masing lebih kurang 100 µl, *etanol anhidrat P, isopropilasetat P, metanol P* dan *trietilamina P.* Encerkan dengan campuran *dimetil sulfoksida P* dan air (1:1) sampai tanda.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 5 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10 ml *Larutan baku internal,* encerkan dengan campuran *dimetil sulfoksida P* dan air (1:1) sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi detektor ionisasi nyala dengan kolom 0,53 mm x 50 m berisi bahan pengisi *G1* berlapis film setebal 5 µm dan suatu sistem injektor split. Gas pembawa adalah *hidrogen P* pada tekanan 5 psig, laju alir lebih kurang 320 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut: mula-mula suhu kolom dipertahankan pada 70° selama 3 menit, kemudian ditingkatkan sebesar 30° per menit hingga 200° dan pertahankan suhu ini selama 6,5 menit. Pertahankan suhu injektor dan detektor masing-masing pada 150° dan 250°.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 0,5 µl) *Larutan baku dan Larutan uji* ke dalam kromotograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing pelarut sisa dalam zat uji yang digunakan dengan rumus :

$$10\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{R_U}{R_s}\right)$$

*C* adalah kadar masing-masing analit dalam mg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot lamivudin yang digunakan dalam g; $R_U$ dan $R_s$ berturut-turut adalah perbandingan respons puncak masing-masing analit terhadap baku internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

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

*Larutan amonium asetat 0,025 M, Fase gerak, Larutan kesesuaian sistem dan Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar.*

*Larutan asam salisilat* Timbang saksama sejumlah *asam salisilat P*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan bertahap dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,625 µg per ml.

*Larutan baku* dan *Larutan uji* Gunakan *Larutan baku* dan *Larutan uji* seperti pada *Penetapan kadar.*

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan asam salisilat* dan *Larutan uji* ke dalam kromotograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase asam salisilat dalam zat uji yang digunakan dengan rumus :

$$10\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_s}\right)$$

*C* adalah kadar asam salisilat dalam µg per ml *Larutan asam salisilat; W* adalah bobot lamivudin dalam mg untuk pembuatan *Larutan uji*; $r_U$ dan $r_s$ berturut-turut adalah respons puncak asam salisilat yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan asam salisilat.* Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat uji dengan rumus :

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

$r_i$ adalah respons puncak masing-masing cemaran selain asam salisilat yang diperoleh dari *Larutan uji;* $r_S$ adalah jumlah respons puncak, tidak lebih dari 0,3% untuk puncak dengan waktu retensi relatif lebih kurang 0,4; tidak lebih dari 0,2% untuk puncak dengan waktu retensi lebih kurang 0,9; tidak lebih dari 0,1% asam salisilat; tidak lebih dari 0,1% cemaran lain; dan tidak lebih dari 0,6% total cemaran.

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

*Larutan amonium asetat 0,025 M* Masukkan lebih kurang 1,9 g *amonium asetat P* ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dalam lebih kurang 900 ml air, atur pH hingga 3,8 ± 0,2 dengan penambahan *asam asetat P*, encerkan dengan air sampai tanda.

*Fase gerak* Buat campuran *Larutan amonium asetat 0,025 M–metanol P* (95:5), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan kesesuaian sistem* Larutkan isi 1 vial *Campuran Resolusi B Lamivudin BPFI* dalam 2 ml *Fase gerak.*

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Lamivudin BPFI,* larutkan dalam *Fase gerak,* jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 277 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1.* Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Pertahankan suhu kolom pada 35°. Lakukan kromatograf terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R,* antara lamivudin dan lamivudin diastereomer tidak kurang dari 1,5 *[Catatan Waktu retensi relatif Lamivudin dan Lamivudin diastereomer berturut-turut adalah lebih kurang 1,0 dan 0,9].* Lakukan kromotograf terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

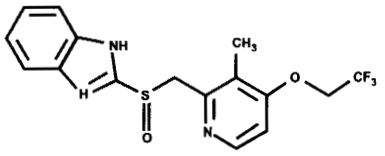
*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg lamivudin, $C_8H_{11}N_3O_3S$, dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

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

*C* adalah kadar *Lamivudin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku;* $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya dan simpan pada suhu ruang. ■

***Tambahan monografi:***
***LANSOPRAZOLUM**



*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 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$.

**Pemerian** Serbuk putih sampai putih kecoklatan.

**Kelarutan** Mudah larut dalam dimetilformamida; praktis tidak larut dalam air. Melebur pada suhu 160° disertai peruraian.

**Baku pembanding** *Lansoprazol BPFI,* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan pada suhu dingin, dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Lansoprazol BPFI,* 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoksi)-2-piridil]metil] sulfonil] benzimidazol, $C_{16}H_{14}F_3N_3O_3S$ BM 385,36, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan pada suhu dingin, dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

**Identifikasi**

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

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam *metanol P* menunjukkan serapan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama dengan *Lansoprazol BPFI.*

**Air** <1031>, *Metoda Ia* Tidak lebih dari 0,10%, lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat dengan 50 ml campuran kering *piridin P* dan *etilenglikol P* (9:1 hingga 8:2) sebagai pelarut.

**Sisa pemijaran** <301> Tidak lebih dari 0,10%.

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

*Larutan A* Air.

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

*Pengencer* Buat campuran *Larutan A* dan *Larutan B* (9:1).

*Larutan blangko* Buat campuran *Pengencer* dan *metanol P* (9:1).

*Fase gerak* Gunakan campuran *Larutan A* dan *Larutan B* dengan perbandingan beragam seperti yang tertera pada *Sistem kromatografi.* Bila perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan resolusi [Catatan Siapkan segera sebelum digunakan].* Larutkan masing-masing 5 mg *Lansoprazol BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Lansoprazol BPFI* dalam 200 ml *metanol P.* Pipet 1 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

*Larutan kesesuaian sistem* Larutkan sejumlah *Senyawa Sejenis A Lansoprazol BPFI* dalam *metanol P,* encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,025 mg per ml. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

*Larutan baku [Catatan Lakukan penyuntikkan dalam waktu 10 menit setelah larutan disiapkan].* Timbang saksama sejumlah *Lansoprazol BPFI* dan larutkan dalam *metanol P,* encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 25 µg per ml. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

*Larutan uji [Catatan Lakukan penyuntikkan dalam waktu 10 menit setelah larutan disiapkan].* Timbang saksama lebih kurang 125 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 10-ml dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. 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 (%) | Elusi |
|---|---|---|---|
| 0 – 40 | 90→20 | 10→80 | gradien linier |
| 40 – 50 | 20 | 80 | isokratik |
| 50 – 51 | 20→90 | 80→10 | gradien linier |
| 51 – 60 | 90 | 10 | isokratik |

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

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 40 µl) *Larutan blangko*, *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, perhatikan puncak lansoprazol dan puncak cemaran seperti yang terlihat pada tabel 1. Ukur respons puncak utama, tidak termasuk puncak yang diperoleh dari *Larutan blangko*. Hitung persentase tiap cemaran dalam lansoprazol yang digunakan dengan rumus:

$$50\left(\frac{CF}{W}\right)\left(\frac{r_i}{r_s}\right)$$

*F* adalah faktor respons relatif untuk masing-masing puncak cemaran (lihat *Tabel 1*), *C* adalah kadar *Lansoprazol BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot dalam mg lansoprazol yang digunakan pada *Larutan uji*; $r_i$ adalah respons puncak dari tiap cemaran *Larutan uji*; dan $r_s$ adalah respons puncak lansoprazol *Larutan baku.*

*Tabel 1*

| Perkiraan waktu retensi relatif | Faktor respons relatif (*F*) | Nama | Batas (%) |
|---|---|---|---|
| 1,1 | 1,22 | Senyawa Sejenis A Lansoprazol | 0,4 |
| 0,8 | 0,76 | Cemaran B | 0,1 |
| 1,2 | 1,27 | Cemaran C | 0,1 |
| - | 1,00 | Cemaran tunggal lain | 0,1 |

Total cemaran tidak lebih dari 0,6%.

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

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

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

*Larutan resolusi* Larutkan sejumlah *Lansoprazol BPFI* dan *Sejawa Sejenis A Lansoprazol BPFI* dalam *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per ml.

*Larutan baku internal* Timbang saksama 4-etoksiasetofenon dan larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per ml.

*Larutan baku* Timbang saksama dan larutkan *Lansoprazol BPFI* dalam *Larutan baku internal* hingga kadar lebih kurang 5,0 mg per ml. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan *Larutan baku internal* sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. 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 aliran lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara lansoprazol dan *Senyawa Sejenis A Lansoprazol* tidak kurang dari 5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 0,5%.

*Prosedur* Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, lansoprazol, $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$, dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$500C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Lansoprazol BPFI* dalam mg per ml dalam *Larutan baku*; $R_U$ dan $R_S$ berturut-turut adalah perbandingan respons puncak lansoprazol terhadap baku internal dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya. ▪

***Tambahan monografi:***

## LANSOPRAZOLI CAPSULAE DELAYED RELEASE

**Kapsul Lansoprazol Lepas Tunda**

Kapsul Lansoprazol Lepas Tunda mengandung lansoprazol, $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Lansoprazol BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan pada suhu dingin, dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Lansoprazol BPFI,* 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoksi)-2-piridil]metil]sulfonil] bezimidazol], $C_{16}H_{14}F_3N_3O_3S$ BM 385,36, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan pada suhu dingin, dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

**Identifikasi**

A. Masukkan sejumlah serbuk isi kapsul yang setara dengan 5 mg lansoprazol, tambahkan 5 ml *metanol P*, kocok dan sentrifus. Pipet 0,1 ml beningan, tambahkan 10 ml *metanol P*. Spektrum serapan ultraviolet larutan ini menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Lansoprazol BPFI.*

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

**Pelepasan obat** <*961*>, Metoda A.

*TAHAP ASAM*

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

*Alat tipe 2:* 75 rpm.

*Waktu:* 60 menit.

*Prosedur* Lakukan segera penetapan jumlah $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$ yang terlarut dengan mengukur serapan 25 ml *Larutan uji* yang disaring dan dibandingkan dengan serapan *Larutan baku Lansoprazol BPFI* dengan kadar lebih kurang 8% dari jumlah yang tertera pada etiket per 500 ml media tahap asam pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 306 nm menggunakan media tahap asam sebagai blangko. Jumlah *etanol P* yang digunakan tidak lebih dari 0,5% volume total untuk melarutkan baku pembanding sebelum diencerkan dengan media tahap asam. Sejumlah 475 ml sisa yang terdapat dalam labu disolusi digunakan untuk pembuatan media disolusi tahap dapar.

*Toleransi* Dalam waktu 60 menit larut tidak lebih dari 10% $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

*TAHAP DAPAR*

*Dapar persediaan* Larutkan 65,4 g *natrium dihidrogen fosfat P,* 28,2 g *natrium hidroksida P* dan 12 g *natrium dodesilsulfat P* dalam air dan encerkan hingga 4 liter.

*Larutan blangko* Buat campuran *Media tahap asam-Dapar persediaan* (19:17). Jika perlu atur pH hingga 6,8 dengan penambahan *asam fosfat P* atau *natrium hidroksida P.*

*Media disolusi tahap dapar* Tambahkan 425 ml *Dapar persediaan* ke dalam 475 ml sisa yang terdapat dalam labu disolusi tahap asam. Jika perlu atur pH hingga 6,8 dengan penambahan *asam fosfat P* atau *natrium hidroksida P.*

*Alat tipe 2*: 75 rpm.

*Waktu :* 60 menit.

*Prosedur* Lakukan segera penetapan $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$ yang terlarut dengan mengukur perbedaan serapan filtrat *Larutan uji* dan serapan baku pada panjang gelombang lebih kurang 286 dan 650 nm menggunakan *Larutan blangko* sebagai blangko. *Larutan baku* dibuat dari sejumlah *Lansoprazol BPFI* dengan kadar lebih kurang 70% dari jumlah yang tertera pada etiket dalam 900 ml *Larutan blangko.* Jumlah *metanol P* yang digunakan tidak lebih dari 2% volume total untuk melarutkan baku pembanding sebelum diencerkan dengan *Larutan blangko.*

*Toleransi* Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Keseragaman sediaan** <911> Memenuhi persyaratan. *Prosedur untuk uji keseragaman kandungan.*

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah Lansoprazol BPFI larutkan dalam campuran *asetonitril P-natrium hidroksida 0,1 M LP* (7:3) hingga kadar lansoprazol lebih kurang 0,012 mg per ml.

*Larutan uji* Masukkan isi 1 kapsul ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 30 ml *natrium hidroksida 0,1 M LP* dan sonikasi hingga hancur. Tambahkan 65 ml *asetonitril P,* dinginkan dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Sentrifus sejumlah suspensi dan saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil. Encerkan secara kuantitatif sejumlah volume filtrat dengan campuran *asetonitril P-natrium hidroksida 0,1 M LP* (7:3) hingga kadar lansoprazol lebih kurang 0,012 mg per ml.

*Prosedur* Ukur segera serapan *Larutan Uji* dan *Larutan baku,* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 294 nm, dengan spektrofotometer yang sesuai, menggunakan campuran *asetonitril P* dan *natrium hidroksida 0,1 M LP* (7:3) sebagai *Larutan blangko.* Hitung jumlah dalam mg lansoprazol, $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$, dalam kapsul dengan rumus:

$$\left(\frac{LC}{D}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

*L* adalah jumlah lansoprazol seperti yang tertera pada etiket kapsul; *C* adalah kadar *Lansoprazol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku; D* adalah kadar lansoprazol dalam mg per ml dalam *Larutan Uji,* berdasarkan jumlah lansoprazol dalam etiket kapsul dan faktor pengenceran; $A_U$ dan $A_S$ berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan Baku.*

**Susut pengeringan** <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *fosfor pentoksida P* pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada $60^0$ selama 5 jam menggunakan 1 g zat.

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

*Pengencer, Fase gerak* dan *Larutan resolusi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan Kadar* dalam *Lansoprazol.*

*Larutan baku internal* Timbang saksama sejumlah 4'-etoksiasetofenon dan larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 7,5 mg per ml.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Lansoprazol BPFI* dan larutkan dalam campuran *natrium hidroksida 0,1M* dan *asetonitril P* (3:2) hingga kadar lebih kurang 3,0 mg per ml. Pipet 25 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal,* encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, campur. Secara kuantitatif encerkan dengan *Pengencer* hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 0,1 mg per ml *Lansoprazol BPFI.*

*Larutan uji* Masukkan tidak kurang dari 10 isi kapsul, setara dengan lebih kurang 300 mg lansoprazol ke dalam labu Erlenmeyer 300 ml yang berisi 60,0 ml *natrium hidroksida 0,1 M,* dan sonikasi hingga hancur sempurna. Tambahkan 20,0 ml *asetonitril P* dan 20,0 ml *Larutan baku internal,* kocok dan sentrifus bagian suspensi. Encerkan secara kuantitatif sejumlah volume beningan dengan *Pengencer* hingga larutan mengandung lansoprazol lebih kurang 0,1 mg per ml, dan saring menggunakan penyaring membran dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair dilengkapi dengan detektor 285 nm, dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju aliran lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi,* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R,* antara dua puncak utama tidak kurang dari 5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg, lansoprazol, $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$, dalam tiap kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$\frac{LC}{D}\left(\frac{R_U}{R_s}\right)$$

*L* adalah jumlah lansoprazol dalam mg, dalam kapsul seperti yang tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Lansoprazol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *D* adalah kadar lansoprazol dalam mg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah dalam tiap kapsul yang tertera pada etiket dan pengenceran; $R_U$ dan $R_s$ berturut-turut adalah perbandingan respons puncak lansoprazol terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat dan simpan pada suhu ruang yang terkontrol.■

## LEVAMISOLI HYDROCHLORIDI COMPRESSI
**Tablet Levamisol Hidroklorida**

***Perubahan:***
**Baku pembanding** *Levamisol Hidroklorida BPFI*; jangan dikeringkan. ■Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.■

***Perubahan:***
**Identifikasi**

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

***Perubahan:***
**Disolusi** <1231>

*Media disolusi*: 900 ml ■*asam klorida 0,01 N.*■
*Alat tipe 2*: 50 rpm.
*Waktu*: 45 menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah $C_{11}H_{12}N_2S$, yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Levamisol Hidroklorida BPFI* dengan konsentrasi diketahui dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 214 nm.

*Toleransi* Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari ■80%■ (Q) $C_{11}H_{12}N_2S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

***Perubahan:***
**Kemurnian kromatografi** Lakukan penetapan secara *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>.*

*Larutan uji A* Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg levamisol, masukkan ke dalam tabung reaksi. Tambahkan 5,0 ml *metanol P* kocok selama 2 menit, saring.

*Larutan uji B* Encerkan 1,0 ml *Larutan uji* dengan *metanol P* hingga 10,0 ml, campur.

*Larutan baku A* Timbang saksama sejumlah *Levamisol Hidroklorida BPFI,* larutkan dalam *metanol P* encerkan hingga kadar 2,4 mg per ml atau setara dengan 2,0 mg levamisol per ml.

*Larutan baku B* Encerkan 1,0 ml *Larutan baku* dengan *metanol P* hingga 20,0 ml.

*Prosedur* Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji A, Larutan uji B, Larutan baku A* dan *Larutan baku B* pada lempeng kromatografi yang dilapisi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan ke dalam bejana kromatografi berisi fase gerak campuran *toluen P-aseton P-amonium hidroksida P* (60:40:1), biarkan fase gerak merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, keringkan pada suhu 105° selama 15 menit. Amati lempeng di bawah cahaya ultraviolet panjang gelombang 254 nm. Ukuran dan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji A* tidak lebih besar dari bercak utama *Larutan baku B,* masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5%. Paparkan lempeng dengan uap iodin dalam bejana tertutup selama 15 menit. Tandai bercak: ukuran dan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji A* tidak lebih dari *Larutan baku B* masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5%.

***Perubahan:***

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

*Larutan A* Buat larutan *amonium fosfat monobasa P* 0,75% dalam air, atur pH hingga 7 dengan penambahan *diisopropilamin P.*

*Larutan B* Gunakan *asetonitril P.*

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

*Pengencer* Buat campuran *metanol P* –air (1:1).

*Larutan baku* Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Levamisol Hidroklorida BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 10 ml air, goyang hingga larut, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

*Larutan resolusi* Timbang saksama lebih kurang 20 mg levamisol hidroklorida, larutkan dalam 5 ml *natrium hidroksida 0,1 N* dalam vial bertutup, panaskan pada suhu 100° selama 5 jam. Dinginkan, encerkan 1 ml larutan dengan *metanol P* hingga 25 ml, campur.

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 150 mg levamisol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 25 ml air, kocok secara mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml kedua, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm dan berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir 2 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

| Waktu (menit) | Larutan A (%) | Larutan B (%) | Elusi |
|---|---|---|---|
| 0 – 5 | 80 → 20 | 20 → 80 | gradien linier |
| 5 – 7 | 20 | 80 | Isokratik |
| 7 – 8 | 20 → 80 | 80 → 20 | gradien linier |
| 8 – 12 | 80 | 20 | Isokratik |

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk levamisol dan hasil degradasi utama berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 1,3. Resolusi, *R*, antara puncak levamisol dan hasil degradasi utama tidak kurang dari 6,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, *k'*, tidak kurang dari 3,0; faktor ikutan untuk puncak analit tidak lebih dari 1,8 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, levamisol, ($C_{11}H_{12}N_2S$), dalam tablet yang digunakan, dengan rumus:

$$\left(\frac{204{,}29}{240{,}75}\right)(1000C)\left(\frac{r_U}{rs}\right)$$

*204,29* dan *240,75* berturut-turut adalah bobot molekul levamisol dan levamisol hidroklorida; *C* adalah kadar *Levamisol Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku;* $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

***Tambahan persyaratan:***

**Penandaan** Penandaan harus menyatakan kandungan zat aktif dan garam yang digunakan dalam formulasi.

## LEVOTHYROXINUM NATRICUM
**Levotiroksin Natrium**

***Perubahan:***

**Baku pembanding** *Levotiroksin BPFI,* Gunakan tanpa dikeringkan; koreksi kelembaban dengan mengeringkan sebagian dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. *Liotironin BPFI,* Gunakan tanpa dikeringkan; koreksi kelembaban dengan mengeringkan sebagian dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya, dalam lemari pendingin.

***Perubahan:***

**Rotasi jenis** <1081> Antara -5° dan -6°; lakukan penetapan menggunakan campuran ▪*etanol P* dan *natrium hidroksida 1 N* (2:1) ▪, mengandung setara dengan ▪30▪ mg levotiroksin natrium anhidrat per ▪ml.▪

***Hilangkan persyaratan:***

▪**Halida terlarut** Tidak lebih dari 0,7% sebagai klorida; lakukan penetapan sebagai berikut: campur 10 mg zat dengan 10 ml air yang mengandung 1 tetes *asam nitrat 2 N*, kocok selama 5 menit dan saring. Encerkan filtrat dengan air hingga 10 ml, tambahkan 3 tetes *perak nitrat LP*, kekeruhan yang terbentuk tidak lebih keruh dari kontrol yang mengandung 0,10 ml *asam hidroklorida 0,020 N.* ▪

***Tambahan persyaratan:***

▪**Iodida anorganik** Tidak lebih dari 0,08%.

*Larutan ekstraksi* Buat larutan *asam sulfat P* dalam air (1 dalam 100).

*Larutan pembanding* Timbang saksama sejumlah *kalium iodida P*, larutkan dalam air hingga kadar 0,131 mg setara dengan 0,100 mg per ml iodida. Pipet 0,6 ml larutan ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan *Larutan ekstraksi* sampai tanda. Tiap ml larutan pembanding mengandung 0,06 µg iodida. *[Catatan Buat larutan pada saat akan digunakan].*

*Larutan uji* Masukkan 7,5 mg zat ke dalam gelas piala, tambahkan 100 ml *Larutan ekstraksi* dan sonikasi selama 5 menit.

*Sistem elektroda* Gunakan elektroda spesifik untuk iodida, penunjuk ion dan elektroda pembanding perak-perak klorida yang dihubungkan dengan pH meter yang bisa mengukur potensial dengan reprodusibilitas minimum ± 1 mV seperti yang tertera pada pH <1071>.

*Prosedur* Masukkan *Larutan pembanding* ke dalam gelas piala yang berisi batang pengaduk magnetik. Bilas dan keringkan elektroda, masukkan ke dalam larutan, aduk selama 5 menit atau sampai terlihat stabil dan baca potensial dalam mV. Ulangi proses ini menggunakan *Larutan uji.* Memenuhi syarat jika *Larutan uji* mempunyai potensial, dalam mV, yang lebih tinggi dari *Larutan pembanding.* ▪

***Perubahan:***

**Liotironin natrium** Tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

▪*Fase gerak, Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan Kadar.*

*Larutan uji* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan Kadar.*

*Prosedur* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar.* Hitung jumlah dalam µg, liotironin natrium, $C_{15}H_{11}I_3NNaO_4$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{672,96}{650,98}\right)(10C)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*672,96* dan *650,98 berturut-turut* adalah bobot molekul liotironin natrium dan liotironin; *C* adalah kadar *Liotironin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku;* $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak liotironin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.* ▪

***Perubahan:***

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

▪*Fase gerak* Buat campuran air dan *asetonitril P* (60:40) yang mengandung 0,5 ml *asam fosfat P* untuk 1000 ml larutan, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Natrium hidroksida 0,01 M dalam metanol P* Larutkan 400 mg *Natrium Hidroksida P* dalam 500 ml air. Dinginkan, tambahkan 500 ml *metanol P.*

*Larutan baku persediaan levotiroksin* Timbang saksama sejumlah *Levotiroksin BPFI* , larutkan dalam *Natrium hidroksida 0,01 M dalam Metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml.

*Larutan baku persediaan Liotironin* Timbang saksama sejumlah *Liotironin BPFI*, larutkan dalam *Natrium hidroksida 0,01 M dalam Metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml. Buat pengenceran 1 : 100 menggunakan *Fase gerak.*

*Larutan baku* Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan Levotiroksin* dan *Larutan baku persediaan Liotironin* masukkan ke dalam wadah yang sesuai dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan Fase gerak hingga kadar levotiroksin dan liotironin berturut – turut 10 mg per ml dan 0,2 µg per ml .

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 100 µg zat, masukkan ke dalam tabung sentrifuga, tambahkan 2 manik kaca, pipet 10 ml *Fase gerak* ke dalam tabung dan campur dengan menggunakan pengaduk mekanik selama 3 menit. Sentrifus hingga diperoleh cairan bening, jika perlu lakukan penyaringan.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm dan berisi bahan pengisi *L10.* Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak liotironin dan levotiroksin tidak kurang dari 5,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% untuk levotiroksin.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatograf dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg, levotiroksin, $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{798,85}{776,87}\right)(10C)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*798,85* dan *776,87* berturut-turut adalah bobot molekul levotiroksin natrium dan levotiroksin; *C* adalah kadar *Levotiroksin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku;* $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak levotiroksin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.* ■

## LEVPTHYROXINI NATRICI COMPRESSI

### Tablet Levotiroksin natrium

***Perubahan:***

**Baku pembanding** ▪*Levotiroksin BPFI,* gunakan tanpa dikeringkan; koreksi kelembaban dengan mengeringkan sebagian dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. *Liotironin BPFI,* gunakan tanpa dikeringkan; koreksi kelembaban dengan mengeringkan sebagian dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya dalam lemari pendingin.▪

***Perubahan:***

**Identifikasi** Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan masing-masing 10 µl (1) *Larutan uji* yang dibuat dengan mengocok sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 60 µg levotiroksin natrium, dengan 2 ml campuran pelarut *metanol P* dan *amonium hidroksida P* ▪(19:1)▪ dalam tabung sentrifuga dan sentrifus selama 10 menit. (2) *Larutan baku* yang dibuat dengan menimbang saksama lebih kurang 15 mg *Levotiroksin BPFI,* masukkan ke dalam 100 ml campuran pelarut yang sama seperti pada *Larutan uji.* Encerkan 10,0 ml larutan dengan campuran pelarut yang sama hingga 50,0 ml, pada jarak yang sama lebih kurang 2,5 cm dari tepi bawah lempeng kromatografi selulosa 0,1 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan selama 1 jam dengan fase gerak yang dibuat dengan mencampur *amil alkohol tersier P*-air-*amonium hidroksida P* (5:4:1), kocok, biarkan, gunakan bagian atas sebagai fase gerak. Biarkan fase gerak merambat 10 cm dari garis penotolan. Angkat lempeng, keringkan di udara, semprot dengan penampak bercak yang dibuat sebagai berikut: tambahkan 65 ml *asam klorida 2 N* ke dalam 50 ml larutan *natrium arsenit P* (1 dalam 10) dalam *natrium hidroksida 1 N,* sambil diaduk. Campur 1 bagian volume larutan ini dengan 5 bagian volume larutan *besi(III) klorida P* (27 dalam 1000) dalam *asam klorida 2 N* dengan 5 bagian volume larutan *kalium heksasianoferat(III) P* (35 dalam 1000) yang dibuat segar. Harga *Rf* bercak biru dari *Larutan uji* (1) sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku* (2).

***Perubahan:***

**Disolusi** <1231> *[Catatan Semua wadah yang berhubungan langsung dengan larutan yang mengandung levotiroksin natrium terbuat dari kaca.].*

▪*CARA 1*

*Media disolusi* : 500 ml *asam klorida 0,01 N* yang mengandung *natrium lauril sulfat P* 0,2%.

*Alat tipe 2* : 50 rpm.

*Waktu* : 45 menit .

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

*Fase gerak* Buat campuran *metanol P* dan *asam fosfat P* 0,1% (60:40), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Buat larutan persediaan *Levotiroksin BPFI* dalam *metanol P* dengan kadar lebih kurang 0,1 mg per ml. Encerkan larutan persediaan ini dengan *Media disolusi* hingga diperoleh kadar yang diperkirakan sama dengan *Larutan uji.*

*Larutan uji [Catatan Sebelum digunakan periksa penyerapan penyaring terhadap obat]* Gunakan filtrat larutan yang diuji.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm dan berisi bahan pengisi *L1.* Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikkan ulang tidak lebih dari 4,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 800 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah levotiroksin natrium, $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, yang terlarut.

*Toleransi* Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

*CARA 2*

Jika produk memenuhi persyaratan pada uji ini, maka pada etiket dicantumkan "Memenuhi syarat *Cara Disolusi 2*".

*Media disolusi, Alat, Fase gerak, Larutan baku, Larutan uji, Sistem kromatografi* dan *Prosedur* Lakukan seperti tertera pada *Cara 1*.

*Waktu* : 15 menit.

*Toleransi* Dalam waktu 15 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

*CARA 3*

Jika produk memenuhi persyaratan pada uji ini, maka pada etiket dicantumkan "Memenuhi syarat *Cara Disolusi 3*".

*Media disolusi, Alat, waktu, Larutan baku, Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Cara 1. [Catatan Larutan baku disaring seperti pada larutan uji]*. Lakukan penetapan jumlah levotiroksin natrium yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Fase gerak* Buat campuran *air-asetonitril P* (65:35) dengan 0,5 ml *asam fosfat P* per L, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm dan berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 5 µm pertahankan suhu kolom pada 30°.

Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah levotiroksin natrium, $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, yang terlarut.

*Toleransi* Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

*CARA 4*

Jika produk memenuhi persyaratan pada uji ini, maka pada etiket dicantumkan "Memenuhi syarat *Cara Disolusi 4*".

*Media disolusi*: 500 ml *asam klorida 0,01 N* (untuk tablet yang pada etiketnya tercantum mengandung levotiroksin natrium antara 25 µg dan 175 µg) dan 900 ml *asam klorida 0,01 N* untuk tablet yang pada etiketnya tercantum mengandung levotiroksin natrium antara 200 µg dan 300 µg.

*Alat tipe 2* : 75 rpm.

*Waktu* : 45 menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah levotiroksin natrium yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Fase gerak* Buat campuran air-*asetonitril P* dan *asam ortofosfat P* 85% (700:500:2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Buat larutan persediaan dengan cara menimbang saksama lebih kurang 100 mg *Levotiroksin BPFI* dan masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 80 ml *etanol P* dan 1 ml *asam klorida 1 N,* sonikasi selama lebih kurang 2 menit, encerkan dengan *etanol P* sampai tanda. Encerkan larutan persediaan ini dengan campuran *etanol P*-air (1:1) hingga diperoleh larutan dengan kadar levotiroksin 0,01 mg per ml. Encerkan larutan ini dengan *Media disolusi* hingga diperoleh kadar yang diperkirakan sama dengan *Larutan uji*.

*Larutan uji* Gunakan hasil sentrifus larutan yang diuji.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 225 nm dan kolom 4,0 mm x 12,5 cm dan berisi bahan pengisi *L7*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 500 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah levotiroksin natrium, $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, yang terlarut.

*Toleransi* Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, dari jumlah yang tertera pada etiket. ▪

***Hilangkan persyaratan:***

**Halida terlarut** Tidak lebih dari 7,1%; lakukan penetapan sebagai berikut: Timbang saksama sejumlah serbuk halus tablet setara dengan lebih kurang 2,5 mg levotiroksin natrium anhidrat, masukkan ke dalam tabung reaksi besar, tambahkan 1 g *arang aktif P* bebas klorida dan 25 ml air. Tutup tabung, panaskan pada suhu lebih kurang 40° dan kocok selama 5 menit. Tambahkan 3 tetes *asam nitrat P* (2 dalam 5), saring. Tambahkan 8 tetes *perak nitrat LP* ke dalam filtrat: terbentuk kekeruhan yang tidak lebih dari blangko yang mengandung 0,25 ml *asam klorida 0,020 N*.

***Perubahan:***

**Liotironin natrium** Tidak lebih dari 2,0%. Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Fase gerak, Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Levotiroksin Natrium.*

*Larutan baku, larutan uji* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar.*

*Prosedur* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Levotiroksin Natrium.* Hitung jumlah dalam µg, liotironin natrium, $C_{15}H_{11}I_3NNaO_4$, dalam zat uji dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{672,96}{650,98}\right)\left(1000\frac{C}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*672,96* dan *650,98 berturut-turut* adalah bobot molekul liotironin natrium dan liotironin; *C* adalah kadar *Liotironin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku; W* adalah jumlah dalam µg Levotiroksin natrium yang terdapat pada serbuk tablet dalam *larutan uji* seperti yang tertera pada etiket, $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak liotironin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

***Perubahan:***

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

*Fase gerak, Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Levotiroksin Natrium.*

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 µg levotiroksin natrium, masukkan ke dalam tabung sentrifuga, tambahkan 2 manik kaca, pipet 10 ml *Fase gerak* ke dalam tabung dan campur dengan menggunakan pengaduk. Aduk secara mekanik selama 3 menit. Sentrifus hingga diperoleh beningan, jika perlu lakukan penyaringan.

*Prosedur* Lakukan menurut *Prosedur* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Levotiroksin Natrium.* Hitung jumlah dalam µg, levotiroksin natrium, $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{798,85}{776,87}\right)(10C)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

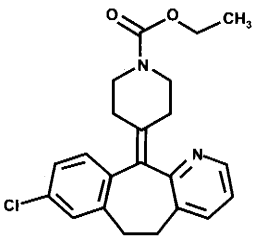
*798,85* dan *776,87* berturut-turut adalah bobot molekul levotiroksin natrium dan levotiroksin; *C* adalah kadar *Levotiroksin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku;* $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak levotiroksin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Penandaan** Cantumkan pada etiket cara uji disolusi yang dipenuhi, bila tidak menggunakan cara I.

***Tambahan Monografi:***

**▪LORATADINUM**

**Loratadin**




*Etil 4-(8-kloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]siklohepta [1,2-b]piridin-11-ilidena)-1-piperidinkarboksilat* [797 94- 75-5]

$C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ BM 382,88

Loratadin mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

**Pemerian** Serbuk putih atau hampir putih.

**Kelarutan** Mudah larut dalam aseton, kloroform dan toluen; tidak larut dalam air.

**Baku pembanding** *Loratadin BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. *Senyawa Sejenis A Loratadin BPFI,* [8-kloro-6,11-dihidro-11(4-piperidilidena)-5H-benzo [5,6] siklohepta[1,2-b] piridin ($C_{19}H_{19}ClN_2$, BM 310,83) Tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya; *Senyawa Sejenis B Loratadin BPFI,* [8-kloro-6,11-dihidro-11(N-metil-4-piperinilidena)-5H-benzo[5,6] siklohepta[1,2-b] piridin ($C_{20}H_{21}ClN_2$, BM 310,83) Tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

**Identifikasi**

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

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

**Jarak lebur** <1021> Antara 132° dan 137°.

**Susut pengeringan** <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 100° hingga bobot tetap.

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

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

**Senyawa sejenis** Senyawa sejenis A loratadin dan senyawa sejenis B loratadin masing-masing tidak lebih dari 0,1%; masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1%; dan cemaran total tidak lebih dari 0,3%. *[Catatan Berdasarkan alur sintesa, lakukan Uji 1 atau Uji 2. Uji 2 direkomendasikan jika 4,8-dikloro-6,11-dihidro-H-benzo[5,6] siklohepta[1,2-b]piridin-11-on merupakan senyawa sejenis yang potensial]*. Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Uji 1*

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

*Larutan baku persediaan* Lakukan sesuai *Larutan baku* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

*Larutan baku* Pipet 5 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Jika perlu lakukan pengenceran secara kuantitatif dan bertahap hingga kadar lebih kurang 0,8 µg per ml.

*Larutan uji* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931> Kromatograf cair kinerja tinggi, dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom antara 25° dan 35°, laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif 4-(8-kloro-11-fluoro-6,11-dihidro-5*H*-benzo[5,6]siklohepta[1.2-*b*]piridin-11-il)-1 piperidinkarboksilat etil dan loratadin berturut-turut adalah lebih kurang 0,79 dan 1,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak utama seperti yang tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%.

*Prosedur* Suntikan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur seluruh respons puncak *Larutan uji* dan respons puncak utama *Larutan baku*. Hitung persentase masing-masing cemaran terhadap loratadin dengan rumus:

$$10.000\frac{\left(\frac{C}{F}\right)\left(\frac{r_i}{r_s}\right)}{W}$$

*C* adalah kadar *Loratadin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *F* adalah faktor respons relatif masing-masing cemaran, jika diketahui *F* adalah 0,25 untuk 4-(8-kloro-11-fluoro-6,11-dihidro-5*H*-benzo[5,6] siklohepta [1.2-*b*] piridin-11-il)-1-piperidinkarboksilat etil; $r_i$ adalah respons puncak untuk masing-masing cemaran *Larutan uji*; $r_s$ adalah respons puncak loratadin dalam *Larutan baku*; *W* adalah jumlah loratadin, dalam mg yang digunakan dalam *Larutan uji*; ditemukan tidak lebih dari 0,2% dari 4-(8-kloro-11-fluoro-6,11-dihidro-5*H*-benzo[5,6]siklohepta[1,2-*b*]piridin-11-il)-1-piperidinkarboksilat etil; tidak ada satupun cemaran yang lebih besar dari 0,1% dan cemaran total tidak lebih dari 0,3%.

*Uji 2*

*Larutan A* Larutkan 0,96 g garam *natrium asam 1-pentanasulfonat P* dalam 900 ml air. Atur pH hingga 3,00±0,05 dengan penambahan larutan *asam fosfat P* (1:10), encerkan dengan air sampai 1000 ml, saring dan awaudarakan.

*Larutan B* Gunakan *Asetonitril P*.

*Fase gerak* Gunakan variasi campuran *Larutan A* dan *Larutan B* seperti yang tertera pada *Sistem kromatografi*, jika perlu lakukan penyesuaian seperti pada *Kesesuaian sistem*.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Loratadin BPFI, Senyawa Sejenis A Loratadin BPFI,* dan *Senyawa Sejenis B Loratadin BPFI*. Larutkan dalam *metanol P*, dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu secara bertahap dengan *metanol P* hingga diperoleh larutan dengan kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per ml. Masukkan 1,0 ml larutan ke dalam labu tentukur 10-ml, tambahkan 2 ml *Larutan A* encerkan dengan *metanol P* sampai tanda hingga diperoleh larutan dengan kadar masing-masing lebih kurang 0,01 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-ml, dan larutkan dalam 2 ml *metanol P*. Tambahkan 2 ml *Larutan A*, dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Kromatograf cair kinerja tinggi yang dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

| Waktu (menit) | Larutan A (%) | Larutan B (%) | Elusi |
|---|---|---|---|
| 0 | 75 | 25 | isokratik |
| 0 - 20 | 75 - 50 | 25 - 50 | gradien linier |
| 20 - 30 | 50 - 40 | 50 - 50 | gradien linier |
| 30 - 35 | 40 - 30 | 60 - 70 | gradien linier |
| 35 - 45 | 30 | 70 | isokratik |
| 45 - 50 | 30 - 75 | 70 - 25 | gradien bertahap |

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam respons puncak seperti tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif dan faktor respons sebagai berikut: (lihat dalam tabel berikut). Resolusi, *R,* antara senyawa sejenis A loratadin dan senyawa sejenis B loratadin tidak kurang dari 1,5; dan simpangan baku relatif respons puncak loratadin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10%.

*Prosedur* Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 20 µl) *Larutan uji,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

$C_S$ adalah kadar *Loratadin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku,* $C_T$ adalah kadar loratadin dalam mg per ml *larutan uji*, *F* adalah faktor respons relatif seperti yang ditunjukkan dalam tabel (F = 1,0 untuk cemaran yang tidak diketahui); $r_i$ adalah respons puncak dari masing-masing cemaran dalam *Larutan uji;* $r_s$ adalah respons puncak loratadin dalam *Larutan baku.*

| Senyawa sejenis | Waktu retensi relatif terhadap loratadin | Faktor respons relatif (F) terhadap loratadin |
|---|---|---|
| Senyawa sejenis A loratadin | 0,50 | 1,00 |
| Senyawa sejenis B loratadin | 0,53 | 0,89 |
| 8-Kloro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6] sikloheptan-[1,2-b]piridin-11-on | 0,70 | 0,60 |
| 8-kloro-6,11-dihidro-11-[N-metil-4-piperidinil] 11-hidroksi-5H-benzo[5,6] sikloheptan-[1,2-b]piridin | 0,75 | 0,46 |
| 4,8-Dikloro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6] sikloheptan-[1,2-b]piridin-11-on | 1,23 | 0,92 |
| 8-kloro-6,11-dihidro-11-[N-etoksikarbonil-4-piperidinil]11-hidroksi-5H-benzo[5,6] sikloheptan-[1,2-b]piridin | 1,60 | 0,42 |
| 4,8-Dikloro-6,11-dihidro-11-[N-etoksikarbonil-4-piperilidena-5Hbenzo[5,6] sikloheptan-[1,2-b]piridin | 1,83 | 1,08 |
| Loratadin | 1,0 | 1,0 |

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

*Larutan kalium fosfat dibasa 0,01 M* Masukkan lebih kurang 1,74 g *kalium fosfat dibasa P anhidrat* ke dalam labu tentukur 1000-ml dan encerkan dengan air sampai tanda.

*Larutan kalium fosfat dibasa 0,6 M* Masukkan lebih kurang 105 g *kalium posfat dibasa anhidrat* ke dalam labu tentukur 1000-ml *P* dan encerkan dengan air sampai tanda.

*Fase gerak* Buat campuran *Larutan kalium fosfat dibasa 0,01 M-metanol P-asetonitril P* (7:6:6), atur pH hingga 7,2 dengan penambahan larutan *asam fosfat 10%* saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan asam klorida 0,05 N* Masukkan 500 ml air ke dalam labu tentukur 1000-ml. Tambahkan 83 ml *asam klorida P*, encerkan dengan air sampai tanda dan campur. Masukkan 50,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

*Pengencer* Masukkan 400 ml *asam klorida 0,05N* dan 80 ml *kalium fosfat dibasa 0,6 M* ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan campuran *metanol P* dan *asetonitril P* (1:1) sampai tanda.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Loratadin BPFI* larutkan dengan *Pengencer,* bila perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 40 mg zat, masukan ke dalam labu tentukur 100-ml larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm, berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm, laju alir lebih kurang 1 ml per menit, pertahankan suhu kolom antara 25° dan 35°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, loratadin, $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

*C* adalah kadar *Loratadin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku;* $r_U$ *dan* $r_s$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

***Tambahan monografi:***

## LORATADINI COMPRESSI

**Tablet Loratadin**

Tablet Loratadin mengandung loratadin, $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Loratadin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

**Identifikasi**

A. Lakukan uji identifikasi seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah tablet setara dengan lebih kurang 20 mg loratadin, masukkan ke dalam tabung sentrifuga, tambahkan 5,0 ml campuran *kloroform P* dan *metanol P* (1:1), rotasi selama 30 menit dan sentrifus.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah lebih kurang 20 mg *Loratadin BPFI* larutkan dalam 5 ml campuran *kloroform P* dan *metanol P*( 1 :1 ).

*Volume penotolan*: 5 µl

*Fasa gerak etil eter P* dan *dietilamin P* (40 : 1 ) dalam bejana yang dinding bagian dalamnya dilapisi kertas saring.

Bercak utama *Larutan uji* mempunyai tinggi dan intensitas yang sama dengan *Larutan baku.*

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

**Disolusi** < 1231 >

*Media* : 900 ml *asam klorida 0,1N.*

*Alat tipe 2*: 50 rpm.

*Waktu* : 60 menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dengan serapan larutan baku *Loratadin BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang yang sama lebih kurang 280 nm.

*Toleransi* Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

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

*Larutan kalium fosfat dibasa 0,01 M, Larutan kalium fospat dibasa 0,6 M, Fase gerak, Asam klorida 0,05 N* dan *Pengencer* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Loratadin.*

*Larutan baku persediaan* Buat seperti *Larutan baku* yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Loratadin.*

*Larutan baku* Pipet 5,0 ml *Larutan baku persediaan* masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,8 µg per ml.

*Larutan uji* Gunakan *Larutan uji* pada *Penetapan kadar.*

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji,* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif 4-(8-kloro-11-fluoro-6,11-dihidro-5*H*-benzo[5,6] siklo hepta[1,2-*b*]piridin-11-il)-1-piperidinkarboksilat etil dan loratadin berturut-turut adalah lebih kurang 0,79 dan 1,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam luas puncak utama seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 4,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak pada *Larutan uji* dan puncak utama *Larutan baku*. Hitung persentase tiap cemaran dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$2500\left(\frac{C}{L}\right)\left(\frac{r_i}{r_s}\right)$$

*C* adalah kadar *Loratadin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku; L* adalah jumlah loratadin dalam mg, dalam tiap tablet yang digunakan; $r_i$ adalah respons puncak tiap cemaran dalam *Larutan uji* dan $r_s$ adalah respons puncak loratadin dalam *Larutan baku;* tidak lebih dari 0,2% 4-(8-kloro-11-fluoro-6,11-dihidro-5*H*-benzo [5,6] siklo-hepta [1,2-*b*] piridin-11-il)-1-piperidinkarboksilat etil; tidak lebih dari 0,1% tiap cemaran lainnya dan jumlah seluruh cemaran kecuali 4-(8-kloro-11-fluoro-6,11-dihidro-5*H*- benzo [5,6]siklo-hepta [1,2-*b*]piridin-11-il)-1-piperidinkarboksilat etil, tidak lebih dari 0,1%.

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

*Larutan kalium fosfat dibasa 0,01 M, Larutan kalium fosfat dibasa 0,6M, Fase gerak, Larutan asam hidroklorida 0,05N, Pengencer* dan *Larutan baku* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Loratadin.*

*Larutan uji* Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur 250-ml tambahkan 100 ml *asam klorida 0,05 N* dan kocok selama 40 menit atau sampai tablet hancur sempurna. Tambahkan 75 ml campuran *metanol P* dan *asetonitril P* (1 :1). Tambahkan 20 ml *kalium fosfat dibasa 0,6 M,* kocok selama 5 menit. Encerkan dengan campuran *metanol P* dan *asetonitril P* (1:1) sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Loratadin.* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* faktor kapasitas, *k'*, tidak kurang dari 3,5; faktor ikutan tidak lebih dari 1,7, dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* kedalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama, hitung jumlah dalam mg, loratadin, $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

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

*C* adalah kadar *Loratadin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat, dan simpan pada suhu antara 2° dan 30°. Jika dikemas dalam blister terlindung dari uap air yang berlebih. ▪

***Tambahan monografi:***

## ▪ LORATADIN SOLUTIO ORALIS
## Larutan Oral Loratadin

Larutan Oral Loratadin mengandung loratadin, $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ tidak kurang dari 94,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Loratadin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

**Identifikasi**

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

*Larutan uji* Masukkan sejumlah volume larutan oral loratadin setara dengan lebih kurang 10 mg loratadin, ke dalam tabung sentrifus. Tambahkan 10 ml *natrium hidroksida 0,2 N* dan 2,0 ml *diklorometan P.* Rotasi selama 10 menit. Sentrifus dan buang lapisan air.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Loratadin BPFI* larutkan dalam *diklorometan P* hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml.

*Fase gerak etil eter P- dietilamin P* (40 : 1) dalam bejana yang dinding bagian dalamnya dilapisi kertas saring.

Bercak utama *Larutan uji* mempunyai tinggi dan intensitas yang sama dengan *Larutan baku.*

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

**Batas mikroba** <51> Memenuhi syarat; tidak mengandung *Salmonella sp* dan *Escherichia coli.* Jumlah mikroba aerobik total tidak lebih dari 100 koloni per ml; dan jumlah total ragi & jamur tidak lebih dari 50 koloni per ml.

**Volume terpindahkan** <1261> Memenuhi syarat.

**pH** < 1071> Antara 2,5 dan 3,1.

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

*Fase gerak* Buat campuran *15 mMol natrium dodesilsulfat P* dalam campuran air dan *asetonitril P* (1:1). Atur pH hingga 2,6 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P,* saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Pengencer* Buat campuran *Fase gerak* dan air (2:1).

*Larutan kesesuaian sistem 1* Timbang saksama sejumlah *Loratadin BPFI,* larutkan dalam *Pengencer*, bila perlu encerkan secara bertahap hingga kadar lebih kurang 0,002 mg per ml.

*Larutan kesesuaian sistem 2* Masukkan 5,0 ml *Larutan kesesuaian sistem 1* ke dalam wadah yang sesuai, encerkan dengan *Pengencer* hingga 50 ml.

*Larutan resolusi* Masukkan sejumlah volume larutan oral loratadin yang setara dengan 20 mg loratadin ke dalam tabung gelas bertutup ulir. Tambahkan 1 ml larutan *hidrogen peroksida 3%,* campur. Tutup dan panaskan pada suhu 65° selama 18 sampai 24 jam. Biarkan dingin hingga suhu ruang, kemudian encerkan 5,0 ml dengan *Pengencer* hingga 25 ml.

*Larutan uji* Masukkan sejumlah volume larutan oral loratadin setara dengan lebih kurang 5 mg loratadin, masukkan dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit, pertahankan suhu kolom antara 30° dan 40°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif etil 4-[8-kloro-5,6dihidro-4-(hidroksimetil)-11H-benzo [5,6] siklohepta [1,2-b] piridin -11- ilidena]-1-piperidinkarboksilat; etil 4-[8-kloro-5,6 dihidro-2-(hidroksimetil)-11 H-benzo [5,6] siklohepta[1,2-b]piridin-11-ilidena]-1-piperidin karboksilat dan loratadin berturut-turut adalah 0,70 ; 0,84 dan 1,0. Resolusi ,*R*, antara loratadin dan etil 4-[8-kloro-5,6 dihidro 2-(hidroksimetil)-11 H-benzo [ 5,6] siklohepta [1,2-b] piridin-11-ilidena]-1-piperidin karboksilat tidak kurang dari 3,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem 1* dan rekam respons puncak loratadin seperti yang tertera pada *Prosedur:* Faktor ikutan tidak kurang dari 0,7 dan tidak lebih dari 1,1. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem 2*, rekam respons puncak loratadin seperti yang tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10%.

*Prosedur* Suntikkan lebih kurang 50 µl *Larutan uji* kedalam kromatograf, rekam respons puncak dan ukur seluruh respons puncak. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis dalam zat uji dengan rumus :

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

$r_i$ adalah respons puncak masing-masing senyawa sejenis dalam *Larutan uji,* dan $r_s$ adalah jumlah respons seluruh puncak selain puncak zat tambahan; etil 4-[8-kloro-5,6-dihidro4-(hidroksimetil)-11-H-benzo-[5,6] siklohepta-[1,2-b]piridin-11-ilidena]-1-piperidin karboksilat tidak lebih dari 0,3% ; etil 4-[8-kloro-5,6 dihidro-2-(hidroksimetil)-11-H-benzo[5,6]-siklohepta [1,2-b] piridin-11-ilidena]-1-piperidinkarboksilat tidak lebih dari 0,3% dan cemaran lainnya tidak lebih dari 0,2%. Jumlah seluruh cemaran tidak lebih dari 0,5%.

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

*Larutan kalium fosfat monobasa 0,05 M* Timbang saksama lebih kurang 6,8 gr *kalium fosfat monobasa P,* masukkan kedalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Atur pH hingga 3,0 ± 0,1 dengan penambahan *asam fosfat P.*

*Fase gerak* Buat campuran *Larutan kalium fosfat monobasa 0,05M* dan *asetonitril P* (7:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku internal* Timbang saksama sejumlah butilparaben, larutkan dan encerkan dengan campuran air dan *asetonitril P* (7:3) hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per ml.

*Larutan baku persediaan* Timbang saksama sejumlah *Loratadin BPFI,* larutkan dalam *asetonitril P,* bila perlu encerkan secara bertahap dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

*Larutan baku* Pipet 5ml *Larutan baku internal,* 5 ml *Larutan baku persediaan* dan 12 ml air ke dalam labu tentukur 50-ml. Encerkan dengan campuran air dan *asetonitril P* (7:3).

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah larutan oral loratadin yang setara dengan 5 mg loratadin, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml. Tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal* kedalam labu, encerkan dengan campuran air dan *asetonitril P* (7:3) sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm x 30 cm, berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel 10 µm, laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Pertahankan suhu kolom antara 20° dan 30°. Lakukan kromatografi *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif butil paraben adalah lebih kurang 0,78 dan loratadin adalah 1,0; resolusi, *R*, antara loratadin dan butil paraben tidak kurang dari 1,9; faktor ikutan puncak loratadin dan butil paraben tidak lebih dari 1,6; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* kedalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, loratadin, $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$, dalam larutan oral yang digunakan dengan rumus :

$$50C\left(\frac{R_U}{R_s}\right)$$

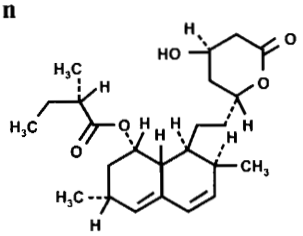
*C* adalah kadar *Loratadin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; $R_U$ dan $R_s$ berturut-turut adalah perbandingan respons puncak loratadin terhadap puncak baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat, simpan pada suhu antara 2° dan 25°. ■

***Tambahan monografi:***

**▪LOVASTATINUM**

**Lovastatin**



*(S)-2-Asam metilbutirat, 8-ester dengan (4R, 6R)-6-[2-[(1S, 2S, 6R, 8S, 8aR)-1,2,6,7,8-8a-heksahidro-8-hidroksi-2,6-dimetil-1-naftil]etil]tetrahidro-4-hidroksi-2H-piran-2-on* [75330-75-5]

$C_{24}H_{36}O_5$ BM 404,54

Lovastatin mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{24}H_{36}O_5$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

**Baku pembanding** *Lovastatin BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku dengan aliran nitrogen. *Senyawa Sejenis A Lovastatin BPFI* [asam butanoat, 2-metil-1,2,3,4,4a,7,8,8a-oktahidro-3,7-dimetil-8[2-(tetra-hidroksi-6okso-2H-piran-2-il)etil]-1-naftalenil ester,[1S-[1α(R*),3α,7β,8β, (2S*,4S*) -8αβ]]-] $C_{24}H_{38}O_5$ BM 406,56; tidak boleh dikeringkan. Zat higroskopis, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pendingin.

**Pemerian** Serbuk hablur putih atau hampir putih; praktis tidak berbau.

**Kelarutan** Mudah larut dalam kloroform; larut dalam aseton, dalam asetonitril dan dalam metanol; agak sukar larut dalam etanol; praktis tidak larut dalam heksan; tidak larut dalam air.

**Identifikasi**

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

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan 10 µg per ml dalam *asetonitril P* menunjukkan maksimum dan minimum pada bilangan gelombang yang sama seperti pada larutan *Lovastatin BPFI.*

**Rotasi jenis** <1081> Antara +324° dan +338°.

*Larutan uji* 5 mg per ml dalam *asetonitril P.*

**Susut pengeringan** <1121> Tidak lebih dari 0,3%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam.

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

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

**Senyawa sejenis A Lovastatin** Tidak lebih dari 0,5%. Lakukan *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Fase gerak* Buat campuran *asetonitril P* dan *asam fosfat 0,01 M* (13:7), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan kesesuaian sistem* Larutkan sejumlah tertentu *Lovastatin BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Lovastatin BPFI* dalam *asetonitril P* dan encerkan secara kuantitatif dan bertahap hingga kadar masing-masing 2,0 µg per ml.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah tertentu *Lovastatin BPFI*, larutkan dalam *asetonitril P* dan encerkan secara kuantitatif, jika perlu secara bertahap, hingga kadar lebih kurang 2,0 µg per ml.

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

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 200-nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan Kesesuaian sistem* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk lovastatin dan senyawa sejenis A lovastatin berturut-turut adalah lebih kurang 1,0 dan 1,3; dan resolusi, *R*, antara lovastatin dan senyawa sejenis A lovastatin tidak kurang dari 6,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur semua respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A lovastatin dalam zat yang digunakan, dengan rumus :

$$2{,}5F\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*F* adalah faktor respons senyawa sejenis A lovastatin yang sama dengan 1,6; *C* adalah kadar *Lovastatin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *W* adalah bobot lovastatin dalam mg, dalam *Larutan uji*; $r_U$ adalah respons puncak senyawa sejenis A lovastatin pada *Larutan uji* dan $r_S$ adalah respons puncak lovastatin pada *Larutan baku.*

**Kemurnian kromatografi** Tiap cemaran tidak lebih dari 0,2% ; dan total cemaran tidak lebih dari 1,0%.

*Larutan A* Buat larutan *asam fosfat 0,001 M*, atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 M*.

*Larutan B* Gunakan *asetonitril P*.

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

*Larutan kesesuaian sistem* Timbang saksama sejumlah tertentu *Lovastatin BPFI* dan "*compactin*", larutkan dalam *asetonitril P*, encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *asetonitril P* hingga kadar masing-masing 2,0 µg per ml.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah tertentu *Lovastatin BPFI*, larutkan dan encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 2,0 µg per ml.

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

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 238 nm dan kolom 4,0 mm x 12,5 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 4 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

| Waktu menit) | Larutan A (%) | Larutan B (%) | Eluasi |
|---|---|---|---|
| 0 - 2 | 60 | 40 | Isokratik |
| 2 - 5 | 60 → 45 | 40 → 55 | Gradien linier |
| 5 - 8 | 45 | 55 | Isokratik |
| 8 - 16 | 45 → 10 | 55 → 90 | Gradien linier |
| 16 - 25 | 10 | 90 | Isokratik |
| 25 - 27 | 10 → 60 | 90 → 40 | Gradien linier |
| 27 - 36 | 60 | 40 | Isokratik |

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem* dan *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk lovastatin, "*compactin*" berturut-turut lebih kurang 1,00 dan 0,85; resolusi, *R*, antara lovastatin dan "*compactin*" tidak kurang dari 3,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur semua respons puncak. Hitung persentase tiap cemaran dalam zat yang digunakan, dengan rumus :

$$2{,}5\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{r_i}{r_s}\right)F$$

*C* adalah kadar *Lovastatin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku; W* adalah bobot lovastatin dalam mg, dalam *Larutan uji*; $r_i$ adalah respons puncak masing-masing cemaran pada *Larutan uji* dan $r_s$ adalah respons puncak lovastatin pada *Larutan baku; F* adalah faktor respons tiap cemaran yang sama dengan 1,4 untuk cemaran dengan waktu retensi relatif lebih kurang 0,73 dan 1,0 untuk semua cemaran lainnya. Abaikan puncak yang kurang dari 0,04%.

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

*Fase gerak* Buat campuran *asetonitril P-asam fosfat 0,1% P* (65:35), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Lovastatin BPFI*, larutkan dalam *asetonitril P* hingga diperoleh larutan dengan kadar 0,3 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 238 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. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 1,4; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, lovastatin, $C_{24}H_{36}O_5$, dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

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

*C* adalah kadar *Lovastatin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku;* $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat, dengan aliran nitrogen. Simpan di tempat dingin. ▪

***Tambahan monografi:***

## ▪LOVASTATINI COMPRESSI
**Tablet Lovastatin**

Tablet Lovastatin mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% $C_{24}H_{36}O_5$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Lovastatin BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku dengan aliran nitrogen.

**Identifikasi**

A. Masukkan 1 tablet ke dalam tabung sentrifuga, tambahkan 1 ml air dan 4,0 ml *asetonitril P,* kocok secara mekanik untuk menghancurkan tablet. Sonikasi selama 4 menit dan sentrifus selama 4 menit untuk memperoleh *Larutan uji.* Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku,* yang mengandung *Lovastatin BPFI* dengan kadar yang sama dengan *Larutan uji,* pada lempeng kromatografi dan lakukan prosedur seperti yang tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <286> dengan menggunakan campuran *sikloheksan P, kloroform P* dan *isopropil alkohol P* (5:2:1) sebagai larutan pengembang.

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

**Disolusi** <1231>

*Larutan dapar* Larutkan 1,38 g *natrium fosfat P monobasa* dan 20 g *natrium lauril sulfat P* dalam 900 ml air. Atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N,* encerkan dengan air hingga 1000 ml.

*Media disolusi:* 900 ml *Larutan dapar.*

*Alat tipe 2:* 50 rpm.

*Waktu*: 30 menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah $C_{24}H_{36}O_5$ terlarut dengan menggunakan metode seperti pada *Penetapan kadar.*

*Toleransi* Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{24}H_{36}O_5$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

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

*Larutan dapar* Larutkan 3,45 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 900 ml air, atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *asam fosfat P,* encerkan dengan air hingga 1000 ml.

*Pelarut* Isi gelas piala 1 liter dengan 900 ml air, tambahkan 3,0 ml *asam asetat glasial P,* atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *natrium hidroksida P* 20%, campur. Pindahkan larutan ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Buat campuran larutan dengan *asetonitril P* (20:80).

*Fase gerak* Buat campuran *asetonitril P, Larutan dapar - metanol P* (5:3:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Lovastatin BPFI,* larutkan dalam *Pelarut* hingga diperoleh kadar lebih kurang 40 µg per ml.

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet yang setara dengan lebih kurang 40 mg lovastatin, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Tambahkan lebih kurang 150 ml *Pelarut,* dan sonikasi selama 20 menit. Dinginkan, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Pipet 20 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Sentrifus sebagian dari larutan ini.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4,5 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dan pertahankan suhu kolom pada 45°. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 3000 lempeng teoritis; faktor kapasitas, *k'*, tidak kurang dari 3,5; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, lovastatin, $C_{24}H_{36}O_5$, dalam serbuk tablet yang digunakan, dengan rumus:

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

*C* adalah kadar *Lovastatin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku;* $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya. Simpan di tempat terlindung cahaya, di tempat dingin atau pada suhu kamar terkendali. ▪

## MANNITOLI INJECTIO
**Injeksi Manitol**

***Perubahan:***

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

***Perubahan:***
**Identifikasi**

▪A. Uapkan sejumlah injeksi di atas tangas uap sampai kering, keringkan residu pada suhu 105° selama 4 jam. Residu memenuhi uji berikut: pada 3 ml larutan katekol dalam air (1 dalam 10) yang dibuat segar, tambahkan 6 ml *asam sulfat P* dengan pendinginan. Masukkan masing-masing 3 ml larutan ini ke dalam 2 tabung reaksi. Pada salah satu tabung tambahkan 0,3 ml air (pereaksi blangko) dan pada tabung yang lain tambahkan 0,3 ml larutan residu (manitol) dalam air (1 dalam 10). Panaskan tabung di atas api langsung selama lebih kurang 30 detik: larutan dalam tabung yang berisi manitol berwarna merah muda gelap atau merah anggur dan larutan dalam tabung berisi pereaksi blangko berwarna merah muda terang.

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

***Perubahan:***
**Endotoksin bakteri** Tidak lebih dari 0,04 unit *Endotoksin FI* per ▪mg▪ manitol apabila jumlah manitol yang tertera pada etiket injeksi 10% atau kurang, dan tidak lebih dari 2,5 unit *Endotoksin FI* per ▪g▪ manitol apabila jumlah yang tertera pada etiket injeksi lebih dari 10%; lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Uji Endotoksin Bakteri* <201>.

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

▪*Fase gerak, Larutan resolusi* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Manitol.*

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Manitol BPFI*, larutkan dalam air dan encerkan secara kuantitatif dengan air hingga kadar lebih kurang 5 mg per ml.

*Larutan uji* Ukur saksama sejumlah volume injeksi yang setara dengan lebih kurang 500 mg manitol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

*Prosedur* Lakukan menurut *Prosedur* pada *Penetapan kadar* dalam *Manitol.* Hitung jumlah dalam mg, manitol, $C_6H_{14}O_6$, per ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

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

$V$ adalah volume injeksi yang digunakan dalam ml; $C$ adalah kadar *Mannitol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*▪

## MEBENDAZOLI COMPRESSI
**Tablet Mebendazol**

***Perubahan:***
**Baku pembanding** *Mebendazol BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. ▪Simpan dalam wadah tertutup rapat.▪

***Hilangkan persyaratan:***
▪**Waktu hancur** <1251> 10 menit.▪

***Tambahan persyaratan:***
▪**Disolusi** <1231>

*Media disolusi:* 900 ml *asam klorida 0,1 N mengandung 1,0% natrium lauril sulfat.*

*Alat tipe 2:* 75 rpm.

*Waktu*: 120 menit.

Lakukan penetapan jumlah $C_{16}H_{13}N_3O_3$ terlarut dengan menggunakan metode berikut:

*Larutan dapar* Larutkan 8,0 g *natrium hidroksida P* dalam 2000 ml air, tambahkan 3,0 g *natrium lauril sulfat P.* Tambahkan 20 ml *asam fosfat P*, atur pH hingga 2,5 dengan penambahan *asam fosfat P.*

*Fase gerak* Buat campuran *asetonitril P – Larutan dapar* (3:7) saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Mebendazol BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 10 ml *asam format P*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Media disolusi* hingga diperoleh larutan dengan kadar yang sama dengan *Larutan uji.*

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, dan kolom 4,6 mm x 3 cm berisi bahan pengisi *L7.* Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

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

*Toleransi* Dalam waktu 120 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{16}H_{13}N_3O_3$ dari jumlah yang tertera pada etiket.▪

***Perubahan:***

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

*Fase gerak* Buat campuran *metanol P- kalium fosfat monobasa 0,05M* (60:40) atur pH hingga 5,5 dengan penambahan *asam fosfat 0,1M* atau *natrium hidroksida 1 N,* saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama lebih kurang 25 mg *Mebendazol BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 10 ml *asam format P,* panaskan dalam tangas air pada suhu 50° selama 15 menit. Kocok secara mekanik selama 5 menit, tambahkan 90 ml *metanol P* dan biarkan dingin. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil.

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 500 mg mebendazol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 50 ml *asam format P,* panaskan dalam tangas air pada suhu 50° selama 15 menit. Kocok secara mekanik selama 1 jam, encerkan dengan air sampai tanda, campur dan saring. Pipet 5 ml filtrat ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan larutan *asam format P* dalam *metanol P* (1:9) sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda, saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 247 nm, pra-kolom berisi bahan pengisi *L1* dan kolom analitik 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1* dan pertahankan suhu pada lebih kurang 30°. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 2500 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, mebendazol, $C_{16}H_{13}N_3O_3$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$10.000C\left(\frac{r_u}{r_s}\right)$$

*C* adalah kadar *Mebendazol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak mebendazol *Larutan uji* dan *Larutan baku.*▪

## METHADONI HYDROCHLORIDI COMPRESSI
**Tablet Metadon Hidroklorida**

***Perubahan:***

**Baku pembanding** *Metadon Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 1 jam sebelum digunakan. ▪Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.▪

***Hilangkan persyaratan:***

**Waktu hancur** <1251> Tidak lebih dari 15 menit untuk tablet terdispersi. ▪▪

***Perubahan:***

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

*Fase gerak* Buat campuran *kalium fosfat monobasa 0,03 M* dan *asetonitril P* (60:40), saring dan awaudarakan. Atur pH hingga 3,2 dengan penambahan *asam fosfat P.* Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Metadon Hidroklorida BPFI,* larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg metadon hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml. Tambahkan 10 ml *Fase gerak* dan sonikasi sebentar. Kocok secara mekanik selama 15 menit, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda dan saring.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L11*. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, metadon hidroklorida, $C_{21}H_{27}NO.HCl$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

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

*C* adalah kadar *Metadon Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*▪

## METHYLERGOMETRINI MALEAS
**Metilergometrin Maleat**
**Metilergonovin Maleat**

***Perubahan:***
$C_{20}H_{25}N_3O_2.C_4H_4O_4$ BM ▪455,50▪

***Perubahan:***
**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. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metilergometrin Maleat BPFI.*

B. ▪▪

C. Harga *Rf* bercak fluorosensi utama dan bercak biru utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku* pada kromatogram yang dibuat seperti yang tertera pada *Uji Alkaloid Sejenis.*

D ▪▪

***Perubahan:***
**Rotasi jenis** <1081> Antara +44° dan +50°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dengan kadar ▪5 mg per ml.▪

***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 0,015 M* dan *asetonitril P* (4:1), saring dan awaudarakan. Bila perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Campuran pelarut* Masukkan 2,5 g *asam tartrat P* ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 500 ml air dan kocok. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda dan biarkan campuran dingin sebelum digunakan.

*Larutan baku* Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Metilergometrin Maleat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Tambahkan 150 ml *Campuran pelarut* dan kocok secara mekanik selama 15 menit. Encerkan dengan *Campuran pelarut* sampai tanda, encerkan sebagian larutan ini dengan *Campuran pelarut* hingga kadar lebih kurang 4 µg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 100 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml. Tambahkan 300 ml *Campuran pelarut,* kocok secara mekanik selama 15 menit atau hingga larut sempurna. Encerkan sebagian larutan ini dengan *Campuran pelarut* sampai tanda. Encerkan secara kuantitatif dengan *Campuran pelarut* hingga kadar lebih kurang 4 µg per ml.

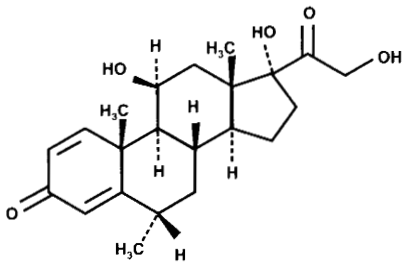
*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor fluoresensi dengan panjang gelombang eksitasi 315 nm dan panjang gelombang emisi nol, gunakan filter yang dapat meloewatkan cahaya pada panjang gelombang 418 nm sampai 700 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 respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, metilergometrin maleat, $C_{20}H_{25}N_3O_2.C_4H_4O_4$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

*C* adalah kadar *Metilergometrin Maleat BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak intensitas fluoresensi dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*▪

***Tambahan monografi:***
## ▪METHYLPREDNISOLONUM
**Metilprednisolon**




*11β,17,21-Trihidroksi-6α-metilpregna-1,4-diena-3,20-dion* [83-43-2]
$C_{22}H_{30}O_5$ BM 374,48

Metilprednisolon mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{22}H_{30}O_5$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

**Pemerian** Serbuk hablur putih sampai hampir putih, tidak berbau. Melebur pada suhu 240° disertai penguraian.

**Kelarutan** Praktis tidak larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol, dalam dioksan dan dalam metanol; sukar larut dalam aseton dan dalam kloroform; sangat sukar larut dalam eter.

**Baku pembanding** *Metilprednisolon BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

**Identifikasi**

A. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 3 jam dan didispersikan dalam *kalium bromida P,* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Metilprednisolon BPFI.*

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 100.000) dalam *etanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Metilprednisolon BPFI;* daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang maksimum lebih kurang 243 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Larutkan lebih kurang 5 mg dalam 2 ml *asam sulfat P:* terjadi warna merah.

**Rotasi jenis** <1081> Antara +79° dan +86°, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *dioksan P* dengan kadar 5 mg per ml.

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

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

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

*Fase gerak* Buat campuran air-*tetrahidrofuran P-dimetilsulfoksida P- butanol P* (149:40:10:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan pengencer* Buat campuran air-*tetrahidrofuran P-asam asetat glasial P* (72:25:3), saring.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Metilprednisolon BPFI* larutkan dalam *Larutan pengencer.* Jika perlu encerkan secara bertahap dengan *Larutan pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per ml.

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

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 20 cm berisi bahan pengisi *L1.* Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* efisiensi kolom tidak kurang dari 800 lempeng teoritis; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji* pada kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung jumlah masing-masing cemaran dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$20C\left(\frac{r_i}{r_s}\right)$$

*C* adalah kadar *Metilprednisolon BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku;* $r_i$ adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji;* dan $r_s$ adalah respons puncak dalam *Larutan baku.*

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

*Fase gerak* Buat campuran *butil klorida P-butil klorida P* jenuh air-*tetrahidrofuran P-metanol P-asam asetat glasial P* (475:475:70:35:30).

*Larutan baku internal* Buat larutan prednison dalam campuran *asam asetat glasial P-kloroform P* (3:100) hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Metilprednisolon BPFI,* larutkan dalam *Larutan baku internal* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah lebih kurang 10 mg zat, lakukan seperti tertera pada *Larutan baku.*

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L3.* Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* resolusi, *R,* antara puncak metilprednisolon dan puncak baku internal tidak kurang dari 4,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama; waktu retensi relatif prednison dan metilprednisolon berturut - turut adalah lebih kurang 0,7 dan 1,0. Hitung jumlah dalam mg, metilprednisolon, $C_{22}H_{30}O_5$, dalam zat yang digunakan, dengan rumus:

$$50C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Metilprednisolon BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku;* $R_U$ dan $R_S$ *berturut-turut* adalah perbandingan respons metilprednisolon dan puncak baku internal *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

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

***Tambahan monografi:***

## •METHYLPREDNISOLONI COMPRESSI

**Tablet Metilprednisolon**

Tablet Metilprednisolon mengandung metilprednisolon, $C_{22}H_{30}O_5$, tidak kurang dari 92,5% dan tidak lebih dari 107,5% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Metilprednisolon BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

**Identifikasi** Serbukkan sejumlah tablet setara dengan lebih kurang 40 mg metilprednisolon, digesti dengan 25 ml *heksan P* selama 15 menit. Saring, buang filtrat. Digesti residu dengan 25 ml *kloroform P* selama 15 menit. Saring, uapkan filtrat hingga kering, dan keringkan pada suhu 105° selama 2 jam; residu memenuhi *Identifikasi* cara *A* dan *C* seperti yang tertera pada *Metilprednisolon.*

**Disolusi** <1231>

*Media disolusi:* 900 ml air.

*Alat tipe 2:* 50 rpm.

*Waktu:* 30 menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah $C_{22}H_{30}O_5$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot yang telah disaring, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi,* menggunakan spektrofotometer yang sesuai pada panjang gelombang 246 nm. Gunakan air sebagai blangko dan sel 1 cm. Gunakan air sebagai blangko dan gunakan kurva baku *Metilprednisolon BPFI [Catatan Timbang saksama lebih kurang 20 mg Metilprednisolon BPFI, larutkan dalam etanol P, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Buat pengenceran larutan ini secara kuantitatif untuk digunakan sebagai kurva baku].*

*Toleransi* Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{22}H_{30}O_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

*Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Metilprednisolon.*

*Larutan uji* Tempatkan 1 tablet dalam wadah yang sesuai. Untuk tablet dengan kadar 10 mg atau kurang, tambahkan 0,5 ml air. Untuk tablet dengan kadar lebih besar dari 10 mg, tambahkan 1,0 ml air. Diamkan tablet selama 2 menit, kemudian goyang wadah untuk mendispersikan tablet. Tambahkan 5,0 ml *Larutan baku internal* untuk setiap mg kekuatan tablet, kocok selama 15 menit, saring atau sentrifus. Gunakan beningan sebagai *Larutan uji* .

*Prosedur* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Metilprednisolon.* Hitung jumlah, dalam mg, metilprednisolon, $C_{22}H_{30}O_5$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$(FW_S)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

*F* adalah perbandingan volume *Larutan baku internal* dalam ml *Larutan uji* dengan *Larutan baku internal* dalam ml *Larutan baku*; $W_S$ adalah bobot *Metilprednisolon BPFI* dalam mg yang digunakan untuk membuat *Larutan baku*; $R_U$ dan $R_S$ berturut-turut adalah perbandingan respons puncak metilprednisolon dan puncak baku internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

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

*Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Metilprednisolon.*

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 10 mg metilprednisolon, dan masukkan dalam wadah yang sesuai. Tambahkan 2,5 ml air dan kocok hingga terbentuk massa seperti bubur yang halus. Tambahkan 50,0 ml *Larutan baku internal,* kocok selama 15 menit. Bila perlu saring atau sentrifus. Gunakan larutan beningan sebagai *Larutan uji.*

*Prosedur* Lakukan seperti pada *Prosedur* yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Metilprednisolon.* Hitung jumlah dalam mg metilprednisolon, $C_{22}H_{30}O_5$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$50C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Metilprednisolon BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku;* $R_U$ dan $R_S$ berturut-turut adalah perbandingan respons puncak metilprednisolon terhadap puncak baku internal yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat.▪

## NANDROLONI DECANOAS
### Nandrolon Dekanoat

***Perubahan:***
**Baku pembanding** *Nandrolon Dekanoat BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. ▪Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pendingin.▪ *Nandrolon BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pendingin.▪

***Perubahan:***
**Identifikasi**

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

B. Spektrum serapan ultraviolet larutan ▪10 µg per ml▪ dalam *etanol P* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Nandrolon Dekanoat BPFI*; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, pada panjang gelombang serapan maksimum 239 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan masing-masing 10 µl larutkan dalam *aseton P* yang mengandung (1) zat uji 5 mg per ml dan (2) *Nandrolon Dekanoat BPFI* 5 mg per ml, pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak campuran *N-heptan P-aseton P* (3:1) dan biarkan fase gerak merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, beri tanda batas rambatan, biarkan fase gerak menguap dan semprot lempeng dengan campuran *asam sulfat P -etanol P* (1 dalam 50). Panaskan lempeng dalam oven pada suhu 110° selama 15 menit: harga *Rf* bercak utama yang diperoleh dari larutan (1), sesuai dengan yang diperoleh dari larutan (2).

***Tambahan persyaratan:***
**▪Cemaran senyawa organik mudah menguap** <471> *Metode V* Memenuhi syarat.

*Pelarut* Gunakan *dimetil sulfoksida P.*▪

***Tambahan persyaratan:***
**▪Kemurnian kromatografi** Jumlah semua cemaran tidak lebih dari 3,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Fase gerak* Buat campuran *n-heptan-n-propil alkohol P* (97:3), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan kesesuaian sistem* Timbang saksama masing-masing *Nandrolon Dekanoat BPFI, dimetil ftalat P* dan *Nandrolon BPFI,* larutkan dan encerkan secara bertahap dan kuantitatif dengan *Fase gerak* hingga berturut-turut diperoleh larutan dengan kadar 0,25; 0,25 dan 0,16 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 13 mg, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 238 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L10.* Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif dimetil ftalat dan nandrolon dekanoat berturut-turut adalah lebih kurang 0,67 dan 1,0; resolusi, *R*, antara dimetil ftalat dan nandrolon dekanoat tidak kurang dari 9,0 dan puncak nandrolon terelusi sebelum 4,5 kali waktu elusi nandrolon dekanoat. Faktor ikutan untuk nandrolon dekanoat dan dimetil ftalat tidak lebih dari 1,3 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan sejumlah volume *Larutan uji* (lebih kurang 20 µl) ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

$r_i$ adalah respons puncak masing-masing cemaran; $r_S$ adalah jumlah respons semua puncak.▪

***Perubahan:***
**▪Penetapan kadar** Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931> *[Catatan Gunakan alat kaca aktinik rendah pada pelaksanaan prosedur berikut].*

*Fase gerak* Buat campuran *metanol P*-air (95:5), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Nandrolon Dekanoat BPFI,* larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom analitik 8 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, *k'* tidak kurang dari 1,3; efesiensi kolom tidak kurang dari 8000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak kurang dari 0,9 dan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, nandrolon dekanoat, $C_{28}H_{44}O_3$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

*C* adalah kadar *Nandrolon Dekanoat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

## NATRII FLUORIDUM
## Natrium Fluorida

***Tambahan persyaratan:***

▪**Baku pembanding** *Natrium Fluorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.▪

***Perubahan:***

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

***Perubahan:***

**Penetapan kadar** ▪ *[Catatan Simpan semua larutan dalam wadah plastik kecuali Larutan dapar].*

*Larutan dapar* Larutkan 57 ml *asam asetat glasial P*, 58 g *natrium klorida P* dan 4 g *asam (1,2-sikloheksilendinitrilo) tetra asetat P* dalam 500 ml air, atur pH hingga 5,25 ± 0,25 dengan penambahan *natrium hidroksida 5 N,* encerkan dengan air hingga 1000 ml.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Natrium Fluorida BPFI,* larutkan secara kuantitatif dengan air hingga diperoleh kadar 420 µg per ml. Tiap ml larutan ini (*Larutan baku A*) mengandung ion fluorida 190 µg per ml ($10^{-2}$ M). Pipet 25 ml *Larutan baku A* ke dalam labu tentukur 250-ml, encerkan dengan air sampai tanda (*Larutan baku B*), mengandung ion fluorida 19 µg per ml ($10^{-3}$ M). Masukkan 25,0 ml *Larutan baku B* ke dalam labu tentukur 250-ml. Encerkan dengan air sampai tanda (*Larutan baku C*), mengandung ion fluorida 1,9 µg per ml ($10^{-4}$ M).

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml. Tambahkan 50 ml air, kocok selama 5 menit, encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan 10,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

*Prosedur* Pipet masing-masing 20 ml *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam gelas piala plastik terpisah yang berisi batang pengaduk berlapis plastik. Pada masing-masing gelas piala tambahkan 20,0 ml *Larutan dapar.* Secara berurutan ukur perbedaan tegangan, dalam mV, *Larutan baku* dan *Larutan uji* menggunakan pH meter dengan kemampuan reprodusibilitas minimum ± 0,2 mV yang dilengkapi dengan elektroda indikator spesifik ion fluorida dan elektroda pembanding kalomel *[Catatan Saat melakukan pengukuran, celupkan elektroda ke dalam larutan, kocok dengan pengaduk magnetik tersalut hingga keseimbangan tercapai (1 hingga 2 menit), rekam perbedaan tegangan. Bilas dan keringkan elektroda di antara pengukuran. Lakukan hati-hati untuk menghindari kerusakan hablur dari elektroda ion spesifik].* Buat kurva antara logaritma kadar ion fluorida dalam µg per ml *Larutan baku* terhadap perbedaan tegangan, dalam mV. Dari perbedaan tegangan *Larutan uji* yang diukur dan menggunakan kurva baku, tetapkan kadar ion fluorida, C, dalam µg per ml *Larutan uji.* Hitung jumlah dalam mg, natrium fluorida, NaF, dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{41{,}99}{18{,}998}\right)(1{,}25C)$$

*41,99* adalah bobot molekul natrium fluorida; *18,998* adalah bobot atom fluor; *C* adalah kadar fluorida yang ditetapkan dalam µg per ml *Larutan uji.*▪

**NICOTINAMIDUM**
**Nikotinamida**
**Niasinamida**

***Perubahan:***
$C_6H_6N_2O$ BM 122,12

***Perubahan:***
Nikotinamida mengandung tidak kurang dari ▪98,5%▪ dan tidak lebih dari ▪101,5%▪ $C_6H_6N_2O$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

***Perubahan:***
**Pemerian** ▪Serbuk hablur putih; tidak berbau atau praktis tidak berbau; rasa pahit. Larutan bersifat netral terhadap kertas lakmus.▪

***Perubahan:***
**Kelarutan** ▪Mudah larut dalam air dan etanol; larut dalam gliserin.▪

***Perubahan:***
**Baku pembanding** *Nikotinamida BPFI*; ▪lakukan pengeringan di atas silika gel selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.▪

***Perubahan:***
**Identifikasi** ▪▪

B. ▪Spektrum serapan ultraviolet larutan 20 µg per ml menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Nikotinamida BPFI*; perbandingan $A_{245}/A_{262}$ adalah antara 0,63 dan 0,67.▪

C. ▪▪

D. ▪▪

***Tambahan Persyaratan:***
▪**Jarak lebur** <1021> Antara 128° dan 131°.▪

***Perubahan:***
**Susut pengeringan** <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan di atas ▪silika gel selama 4 jam.▪

***Perubahan:***
**Logam berat** <371> *Metode III* Tidak lebih dari 30 bpj. ▪▪

***Perubahan:***
**Sisa pemijaran** <301> ▪▪ Tidak lebih dari 0,1%. ▪▪

***Hilangkan persyaratan:***
▪ **Kejernihan larutan** <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan 5,0%.▪

***Hilangkan persyaratan:***
▪**Warna dan akromisitas** <1291> *Metode III* Warna larutan tidak lebih intensif dari *Larutan padanan V7*; Lakukan penetapan menggunakan larutan 5,0%.▪

***Tambahan Persyaratan:***
▪**Zat mudah terarangkan** <411> Larutkan 200 mg zat dalam 5 ml *asam sulfat LP*: larutan berwarna tidak lebih intensif dari *Larutan padanan A*.▪

***Tambahan persyaratan:***
▪**Cemaran senyawa organik mudah menguap** <471> *Metode I* Memenuhi syarat.▪

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

*Fase gerak* Buat larutan *Natrium 1-heptan sulfonat 0,005 M–metanol P* (70:30), saring dan awaudarakan.

*Larutan baku* Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Nikotinamida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam lebih kurang 3 ml air, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 4 ml larutan masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

*Larutan resolusi* Buat larutan yang mengandung sejumlah volume sama *Larutan baku* dan larutan niasin yang dibuat dengan cara yang sama dan mempunyai kadar yang sama.

*Larutan uji* Buat dengan cara yang sama seperti *Larutan baku.*

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

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, nikotinamida, $C_6H_6N_2O$, dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$1250C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Nikotinamida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; $r_u$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*▪

***Perubahan:***

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup ▪rapat.▪

## NITRAZEPAMI COMPRESSI
**Tablet Nitrazepam**

***Tambahan persyaratan:***

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

*Keseragaman kandungan.*

Masukkan sebuah tablet yang sudah diserbuk ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 5 ml air, campur dan diamkan selama 15 menit. Tambahkan 70 ml *asam klorida 0,5%* dalam *metanol P,* kocok selama 15 menit, tambahkan *asam klorida 0,5%* dalam *metanol P* sampai tanda. Jika perlu encerkan secara bertahap dengan *asam klorida 0,5%* dalam *metanol P* hingga kadar nitrazepam 0,001% (b/v). Ukur serapan larutan segera pada panjang gelombang maksimum 280 nm, menggunakan *asam klorida 0,5%* dalam *metanol P* sebagai blangko. Hitung jumlah $C_{15}H_{11}N_3O_3$ dengan membandingkan serapan larutan uji dengan serapan larutan baku *Nitrazepam BPFI.* ▪

***Tambahan persyaratan:***

▪**Disolusi** <1231>

*Media disolusi*: 900 ml *asam klorida 0,1 N.*

*Alat tipe 2:* 50 rpm.

*Waktu:* 45 menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah $C_{15}H_{11}N_3O_3$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi,* dan ukur serapan larutan baku *Nitrazepam BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum 280 nm; serapan jenis pada panjang gelombang serapan maksimum 280 nm adalah 870.

*Toleransi* Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{15}H_{11}N_3O_3$ dari jumlah yang tertera pada etiket. ▪

***Perubahan:***

**Senyawa sejenis dan hasil urai** Lakukan *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>, terlindung dari cahaya.

▪*Fase gerak* Buat campuran *etil asetat P nitrometana P* (15:85). ▪

*Larutan baku I* Larutkan 10 mg aminonitro benzofenon dalam *aseton P* dan encerkan dengan pelarut yang sama hingga 100 ml; encerkan 25 ml larutan ini dengan *aseton P* hingga 50 ml (larutan ini dibuat segar sebelum digunakan).

*Larutan baku II* Larutkan 10 mg *Senyawa Sejenis A Nitrazepam BPFI* (3-amino-6-nitro-4-fenilkuinol-2-on) dalam *aseton P*, encerkan dengan pelarut yang sama hingga 100 ml; encerkan 25 ml larutan ini dengan *aseton P* hingga 50 ml (larutan ini dibuat segar sebelum digunakan).

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 20 mg nitrazepam, kocok dengan 4 ml campuran ▪*metilena klorida P*▪ – *metanol P* (1:1) selama 5 menit, sentrifus dan gunakan beningan. ▪

*Prosedur* Totolkan secara terpisah masing-masing ▪10 µl▪ *Larutan uji,* ▪*Larutan baku I, Larutan baku II*▪ pada lempeng kromatografi silika gel GF254. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan fase gerak merambat hingga 12 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, biarkan fase gerak menguap dan amati di bawah cahaya ultraviolet 254 nm. ▪Bercak *Larutan uji* yang sesuai dengan 2-amino-5-nitrobenzofenon tidak lebih intensif dari bercak *Larutan baku I* (1%) dan bercak lain yang sesuai dengan 3-amino-6-nitro-4-fenilkuinol-2-on tidak lebih intensif dari bercak *Larutan baku II* (1%). ▪

***Perubahan:***

**Penetapan kadar**

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Nitrazepam BPFI*, larutkan dalam larutan *asam klorida 0,5% P* dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg/ml.

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 5 mg nitrazepam, tambahkan 5 ml air, campur dan biarkan selama 15 menit. Tambahkan ▪70 ml▪ larutan *asam klorida 0,5% P* dalam *metanol P,* kocok selama 15 menit. Tambahkan larutan asam klorida yang sama hingga 100 ml dan saring. Encerkan 10 ml filtrat dengan larutan asam klorida yang sama hingga ▪50 ml.▪

*Prosedur* Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 280 nm. Hitung jumlah dalam mg, nitrazepam, $C_{15}H_{11}N_3O_3$, dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

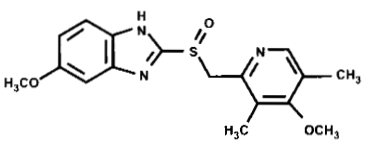
$$500C\left(\frac{A_u}{A_s}\right)$$

*C* adalah kadar *Nitrazepam BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*, $A_U$ dan $A_S$ berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

***Tambahan monografi:***

▪**OMEPRAZOLUM**

**Omeprazol**



*5-metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2 piridinil metil] sulfinil]benzimidazol* [73590-58-6]

$C_{17}H_{19}N_3O_3S$ BM 345,42

Omeprazol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

**Pemerian** Serbuk putih hingga hampir putih; melebur pada suhu 150° hingga 160° disertai peruraian.

**Kelarutan** Larut dalam diklorometan; agak sukar larut dalam metanol dan dalam etanol; sangat sukar larut dalam air.

**Baku pembanding** *Omeprazol BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat di tempat dingin, terhindar dari kelembaban.

**Identifikasi**

A. Pada uji *Kemurnian kromatografi Metode I*, harga *Rf* bercak utama *Larutan identifikasi* sama dengan harga *Rf* bercak utama *Larutan baku* yang mengandung *Omeprazol BPFI* 0,15 mg per ml.

B. Spektrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Omeprazol BPFI*.

**Kesempurnaan melarut** <901> Memenuhi syarat; menggunakan larutan 20 mg per ml dalam *metilena klorida P*.

**Warna larutan** Serapan tidak lebih dari 0,10; ditetapkan menggunakan larutan yang dibuat untuk uji *Kesempurnaan melarut* pada panjang gelombang 440 nm dalam sel 1-cm menggunakan *metilena klorida P* sebagai blangko.

**Susut pengeringan** <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 4 jam.

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

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

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

*Pelarut* Gunakan *dimetilasetamida P*.

**Kemurnian kromatografi**

*METODE I.*

*Pelarut* Buat campuran *diklorometan P* dan *metanol P* (1:1).

*Larutan baku A* Timbang saksama sejumlah *Omeprazol BPFI*, larutkan dalam *Pelarut* dan campur hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

*Larutan baku B* Encerkan *Larutan baku A* dengan *Pelarut* hingga diperoleh kadar 0,15 mg per ml.

*Larutan baku C* Encerkan *Larutan baku A* dengan *Pelarut* hingga kadar 0,05 mg per ml.

*Larutan uji* Buat larutan zat dalam *Pelarut* hingga kadar lebih kurang 50 mg per ml.

*Larutan identifikasi* Encerkan secara kuantitatif sejumlah volume *Larutan uji* hingga diperoleh kadar 0,25 mg per ml.

*Prosedur* Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji, Larutan identifikasi, Larutan baku A, B* dan *C* pada jarak yang sama pada lempeng silika gel setebal 0,25-mm. Biarkan bercak kering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi fase gerak *diklorometan P* jenuh *amonia P-diklorometan P–isopropil alkohol P (2:2:1)* dan biarkan merambat sampai tiga perempat tinggi lempeng. *[Catatan Buat diklorometan yang dijenuhkan dengan amonia dengan cara mencampur 30 ml ammonium hidroksida P dengan 100 ml diklorometan P dalam corong pisah. Diamkan hingga lapisan terpisah, gunakan lapisan bawah].* Angkat lempeng, tandai batas fase gerak dan biarkan mengering. Amati lempeng di bawah cahaya ultra violet 254 nm, kromatogram menunjukkan bercak utama pada harga *Rf* yang sama. Bandingkan intensitas setiap bercak lain kecuali bercak utama dalam kromatogram *Larutan uji* dengan bercak utama *Larutan baku*: tidak ada satu pun bercak lain selain bercak utama memiliki intensitas lebih besar dari bercak utama *Larutan baku B* (0,3%), dan jumlah intensitas semua bercak lain selain bercak utama tidak lebih besar dari intensitas bercak utama *Larutan baku A* (1,0%).

*METODE II.*

*Pengencer* Gunakan *Fase gerak*.

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

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,16 mg per ml *[Catatan Buat larutan segar]*.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 40 µl) *Larutan uji* dan *Pengencer* ke dalam kromatograf, dan biarkan *Larutan uji* tercluasi selama tidak kurang dari 2 kali waktu retensi omeprazol. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

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

$r_i$ adalah respons puncak masing-masing cemaran dan $r_S$ adalah jumlah respons semua puncak. Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,3% dan jumlah semua cemaran tidak lebih dari 1,0 %.

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

*Dapar fosfat* Larutkan 0,725 g *natrium fosfat monobasa P* dan 4,472 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dalam 300 ml air, encerkan dengan air hingga 1000 ml. Encerkan 250 ml larutan ini dengan air hingga 1000 ml. Jika perlu atur pH hingga 7,6 dengan penambahan *asam fosfat P.*

*Fase gerak* Buat campuran *Dapar fosfat* dan *asetonitril* P (3:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian Sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Pengencer* Buat campuran *natrium borat 0,01 M* dan *asetonitril P* (3:1).

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Omeprazol BPFI,* larutkan dalam *Pengencer* dan jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Pengencer* hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

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

*Larutan kesesuaian sistem* Encerkan sejumlah volume *Larutan baku* dengan *Pengencer* hingga diperoleh kadar *Omeprazol BPFI* 0,1 mg per ml.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 4,6-mm x 15-cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5µm. Laju alir lebih kurang 0,8 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*; faktor kapasitas, *k'*, tidak kurang dari 6,0; 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 1,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, omeprazol, $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

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

*C* adalah kadar *Omeprazol BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Simpan di tempat dingin, dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari kelembaban. ■

## OPIUM
## Opium Mentah

***Perubahan:***
▪Opium adalah getah yang diperoleh dengan menoreh buah *Papaver somniferum* Linné atau varietas *album* De Candolle (Familia *Papaveraceae)* yang belum masak, yang dikeringkan. Mengandung tidak kurang dari 9,5% $C_{17}H_{19}NO_3$, morfin anhidrat.▪

***Perubahan:***
**Pemerian** Bau khas dan kuat; ▪rasa sangat pahit.▪

***Perubahan:***
**Makroskopik** ▪Bentuk balok atau memanjang, bulat lonjong atau sedikit bulat, biasanya mempunyai diameter lebih kurang 8 cm hingga 15 cm dengan berat lebih kurang 300 g hingga 2 kg. Dari luar berwarna coklat pudar atau abu-abu pudar dengan permukaan kasar yang dilapisi dengan lapisan tipis dari fragmen daun popi dan kadang dikemas dengan melekatkan buah dari spesies *Rumex*: saat masih segar sedikit lunak dan akan menjadi keras dan kasar pada penyimpanan. Bagian dalam berwarna coklat kemerahan dan berupa granul kasar.▪

***Hilangkan persyaratan:***
▪**Mikroskopik** Pada sisa yang tidak larut dalam air, terdapat fragmen berikut : Kapsul popi yang ditunjukkan oleh fragmen epidemis yang terdiri dari sel kecil bersegi lima sampai enam dengan penebalan dinding sel dan kadang-kadang dengan lumen berbentuk bintang, stomata jarang, bentuk anomositik, lebar 17 µm dan panjang 25 µm atau kadang-kadang membundar. Serbuk sari berbentuk hampir bulat, diameter 16 µm sampai 40 µm, umumnya 20 µm sampai 30 µm, dengan 3 pori. ▪

***Perubahan:***
▪**Penetapan kadar**

*Kolom kromatografi* Siapkan 3 kolom yang sama, panjang masing-masing tabung lebih kurang 260 mm terdiri dari tabung berleher sempit sepanjang 200 mm dengan diameter 25 mm dan sepanjang 60 mm diameter 6 mm. Dalam masing-masing kolom masukkan sejumlah wol kaca pada bagian tabung dengan diameter 6 mm, tekan secara perlahan sampai setinggi lebih kurang 20 mm dari lekukan.

*Dapar sitrat* Campur sejumlah volume sama *natrium sitrat 0,1 M* dan *asam sitrat 0,1 M.*

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Morfin sulfat BPFI* setara dengan lebih kurang 40 mg morfin anhidrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml yang berisi 0,5 ml *trietilamina P*, tambahkan *metanol P* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan masing-masing 1 ml *trietilamina P* dan *asam klorida P*, dan tambahkan *kloroform P* jenuh air sampai tanda.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 2 g zat, masukkan ke dalam gelas piala 250 ml, tambahkan 20 ml *dimetil sulfoksida P* dan panaskan di atas tangas uap selama 20 menit, aduk sekali-sekali dengan batang pengaduk berujung pipih untuk mendispersikan zat. Biarkan selama 15 menit agar bagian yang tidak larut mengendap, tuang perlahan beningan ke dalam labu tentukur 100-ml. Pada residu tambahkan 20 ml *dimetil sulfoksida P*, bilas dinding gelas piala dengan *dimetil sulfoksida P*. Dispersikan dan panaskan zat seperti sebelumnya, kemudian biarkan mengendap, tuang beningan ke dalam labu tentukur. Ulangi proses 1 atau 2 kali hingga opium melarut (selain dari fragmen-fragmen daun kecil, partikel-partikel seperti pasir, bahan gelatin, dan lain-lain). Bilas gelas piala dengan air dan masukkan residu ke dalam labu. Encerkan dengan air hingga lebih kurang 90 ml . Jika perlu tambahkan 1 tetes *etanol P* untuk menghilangkan busa. Dinginkan hingga suhu ruang, tambahkan air sampai tanda, campur. Saring larutan melalui kertas saring dengan porositas sedang, buang 20 ml filtrat pertama.

*Kolom kromatografi* Masukkan sejumlah wol kaca pada dasar setiap kolom, isi dengan penjerap yang disiapkan sebagai berikut: gunakan *tanah silika untuk kromatografi P* sebagai dasar penjerap, yang dipadatkan kuat-kuat pada kolom. Buat *Kolom 1* dalam 2 lapisan, lapisan bawah terdiri dari campuran 3 g *tanah silika untuk kromatografi P* dengan 2 ml *Dapar sitrat* dan lapisan atas terdiri dari campuran 3 g *tanah silika untuk kromatografi P*, 2,0 ml *Larutan uji* dan 0,5 ml *Dapar sitrat.* Bilas sampai kering gelas piala yang digunakan untuk mencampur komponen-komponen dari kedua lapisan dengan 1 g *tanah silika untuk kromatografi P* dan masukkan pada bagian atas *Kolom 1*. Buat *Kolom 2* dengan campuran 3 g *tanah silika untuk kromatografi P* dengan 2 ml larutan *kalium fosfat dibasa P* (1 dalam 5,75). Buat *Kolom 3* dengan campuran 3 g *tanah silika untuk kromatografi P* dengan 2 ml larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 50). Masukkan sejumlah kecil wol kaca diatas masing-masing isi kolom.

*Prosedur [Catatan (1) Dalam prosedur ini gunakan pelarut-pelarut jenuh air, (2)siapkan fase gerak yang dibuat baru setiap hari dan (3)hindari kontak larutan dengan logam].* Cuci *Kolom 1* dengan 100 ml *eter P*, kemudian dilanjutkan dengan 100 ml *kloroform P*, bilas ujung kolom dengan *kloroform P*, buang pelarut. Untuk proses selanjutnya bilas tiap ujung kolom sebelum menyisihkan kolom atau mengganti kolom penerima. Susun ketiga kolom secara vertikal sehingga aliran dari *Kolom 1* mengalir ke *Kolom 2*, dan selanjutnya ke *Kolom 3*. Lewatkan melalui ketiga kolom 5 ml larutan *trietilamina P* dalam *kloroform P* (1 dalam 5), dilanjutkan dengan mengalirkan sebanyak 4 kali tiap kali dengan 10 ml larutan *trietilamina P* dalam *kloroform P* (1 dalam 100), biarkan masing-masing bagian mengalir sempurna sebelum penambahan berikutnya. Buang *Kolom 1*. Alirkan 5 ml larutan *trietilamina P* dalam *kloroform P* (1 dalam 100) melalui *Kolom 2* dan *3* sebanyak tiga kali. Sisihkan *Kolom 2.* Cuci *Kolom 3* berturut-turut dengan 10 ml larutan *trietilamina P* dalam *kloroform P* (1 dalam 100), 50 ml *kloroform P*, 2 ml larutan *asam asetat glasial P* dalam *kloroform P* (1 dalam 10) dan 50 ml larutan *asam asetat glasial P* dalam *kloroform P* (1 dalam 100). Buang semua cucian. Kumpulkan eluat dari *Kolom 3* dalam labu tentukur 50-ml yang berisi 10 ml *metanol P* dan 1 ml *asam klorida P*. Elusi kolom dengan 5 ml campuran *trietilamina P* dalam *kloroform P* (1 dalam 5), kemudian dengan 33 ml campuran *trietilamina P* dalam *kloroform P* (1 dalam 100). Encerkan dengan *kloroform P* sampai tanda. Rekam secara bersamaan spektrum larutan ini dan *Larutan baku* pada panjang gelombang 255 nm hingga 360 nm, dalam sel 1-cm dengan spektrofotometer yang sesuai gunakan *kloroform P* sebagai blangko, dan buat kurva antara panjang gelombang dan serapan. Koreksi serapan dari setiap larutan pada panjang gelombang serapan maksimum 285 nm, dengan menarik garis lurus antara 340 nm dan 310 nm terhadap panjang gelombang tersebut. Hitung persentase morfin anhidrat dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$0{,}25\left(\frac{C}{W}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

$C$ adalah kadar morfin anhidrat dalam µg per ml *Larutan baku*; $W$ adalah bobot zat uji yang digunakan, dalam g; $A_U$ dan $A_S$ berturut-turut adalah serapan yang telah dikoreksi dari *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada 285 nm. ■

## OPII PULVIS
### Serbuk Opium

***Perubahan:***

▪Serbuk Opium adalah opium yang dikeringkan pada suhu tidak lebih dari 70°, digerus hingga diperoleh serbuk sangat halus.

Serbuk opium mengandung tidak kurang dari 10,0% dan tidak lebih dari 10,5% morfin anhidrat. Dapat mengandung bahan tambahan kecuali pati, seperti tertera pada *Ekstrak* dalam *Sediaan umum.*

***Perubahan:***
▪**Pemerian** Serbuk coklat kekuningan sampai kuning.▪

***Perubahan:***
▪**Mikroskopik** Getah terdiri dari butiran-butiran fragmen yang tidak beraturan, berwarna coklat kekuningan sampai kuning dengan diameter 15 µm hingga 150 µm; sel epidermis pada kapsul popi terdiri dari beberapa fragmen dengan penebalan kuat, berdinding tebal bersegi 4 hingga 5 atau sedikit memanjang, sangat sedikit fragmen jaringan daun popi, kapsul popi dan buah *Rumex*. Di samping itu terdapat karakteristik mikroskopik dari bahan pengencer jika digunakan dalam sediaan bentuk serbuk.▪

***Perubahan:***
▪**Penetapan kadar** Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Opium*.▪

## OXYTETRACYCLINUM
## Oksitetrasiklin

***Perubahan:***
**Baku pembanding** *Oksitetrasiklin BPFI*; tidak boleh dikeringkan▪.▪Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan di tempat dingin. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusikan seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.▪

**Identifikasi**

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan ▪20 µg per ml▪ dalam *asam klorida 0,1 N* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Oksitetrasiklin BPFI*; daya serap dihitung terhadap zat anhidrat, pada panjang gelombang 353 nm adalah antara 96,0% dan 104,0% dari *Oksitetrasiklin BPFI*, potensi *Baku pembanding* diperhitungkan.

***Tambahan persyaratan:***
▪**Syarat lain** Jika pada etiket dinyatakan bahwa Oksitetrasiklin Steril, harus memenuhi syarat uji *Sterilitas*, dan *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Oksitetrasiklin untuk Injeksi*. Jika pada etiket dinyatakan bahwa Oksitetrasiklin Hidroklorida mengalami proses lebih lanjut selama pembuatan sediaan Injeksi harus memenuhi syarat uji *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Oksitetrasiklin untuk Injeksi*.▪

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

*Larutan tetrabutilamonium hidrogen sulfat* Larutkan 1 g *tetrabutilamonium hidrogen sulfat P* dalam 100 ml air. Atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*.

*Larutan dinatrium edetat* Larutkan 40 mg *dinatrium edetat P* dalam 100 ml air. Atur pH hingga 7,5 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N*.

*Dapar fosfat pH 7,5* Buat campuran *kalium fosfat dibasa 0,33 M* dan *natrium fosfat monobasa 0,33 M* (85:15). Jika perlu atur pH hingga 7,5 dengan penambahan salah satu komponen yang sesuai.

*Fase gerak* Masukkan 50 g *butil alkohol tersier P* ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan 200 ml air. Tambahkan 60 ml *Dapar fosfat pH 7,5*, 50 ml *Larutan tetrabutil amonium hidrogen sulfat* dan 10 ml *Larutan dinatrium edetat*, encerkan dengan air sampai tanda, awaudarakan sebelum digunakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Oksitetrasiklin BPFI*, larutkan dalam *asam klorida 0,01 N* hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,22 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 44 mg zat uji masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan lebih kurang 25 ml *asam klorida 0,01 N*, goyang hingga larut, encerkan dengan *asam klorida 0,01 N* sampai tanda.

*Larutan kesesuaian sistem* Buat larutan tetrasiklin hidroklorida dalam *asam klorida 0,01 N* dengan kadar lebih kurang 0,2 mg per ml. Campur 3 ml larutan ini dengan 1,5 ml *Larutan baku*, encerkan dengan air hingga 25 ml.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931> Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L21*, pertahankan suhu kolom pada 60 ± 2°. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk oksitetrasiklin dan tetrasiklin berturut-turut adalah lebih kurang 0,6 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak oksiterasiklin dan puncak tetrasiklin tidak kurang dari 5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* faktor ikutan tidak lebih dari 1,25 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

*Prosedur [Catatan Gunakan luas puncak jika dinyatakan respons puncak]*. Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam µg, oksitetrasiklin, $C_{22}H_{24}N_2O_9$, per mg zat uji yang digunakan dengan rumus:

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

*C* adalah kadar *Oksitetrasiklin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi *Oksitetrasiklin BPFI,* dalam µg per mg; *W* adalah bobot dalam mg, oksitetrasiklin dalam *Larutan uji;* $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak oksitetrasiklin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.* ▪

## OXYTETRACYCLINI HYDROCHLORIDUM
## Oksitetrasiklin Hidroklorida

***Perubahan:***
**Baku pembanding** *Oksitetrasiklin BPFI*; tidak boleh dikeringkan ▪. ▪Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, di tempat dingin. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusikan seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin. ▪

***Perubahan:***
**pH** <1071> Antara 2,0 dan 3,0; lakukan penetapan menggunakan larutan ▪10 mg per ml. ▪

***Perubahan:***
**Identifikasi**

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan ▪20 µg per ml ▪ dalam *asam klorida 0,1 N* menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Oksitetrasiklin BPFI*; daya serap dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 353 nm adalah antara 88,2% dan 96,8% dari *Oksitetrasiklin BPFI*, potensi *Baku pembanding* diperhitungkan.

***Tambahan persyaratan:***
▪**Sifat hablur** <1091> Memenuhi syarat. ▪

***Tambahan persyaratan:***
▪**Susut pengeringan** <1121> Tidak lebih dari 2% lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60°, selama 3 jam menggunakan 100 mg zat yang ditimbang saksama. ▪

***Tambahan persyaratan:***
▪**Syarat lain** Jika pada etiket dinyatakan bahwa Oksitetrasiklin Hidroklorida Steril, harus memenuhi syarat uji *Sterilitas,* dan *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Oksitetrasiklin untuk Injeksi.* Jika pada etiket dinyatakan bahwa Oksitetrasiklin Hidroklorida mengalami proses lebih lanjut selama pembuatan sediaan Injeksi harus memenuhi syarat uji *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada *Oksitetrasiklin untuk Injeksi.* Jika dimaksudkan untuk pembuatan sediaan obat mata tidak harus memenuhi uji *Endotoksin bakteri.*

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

*Larutan tetrabutilamonium hidrogen sulfat, Larutan dinatrium edetat, Dapar fosfat pH 7,5, Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Oksitetrasiklin.*

*Larutan uji* Masukkan lebih kurang 44 mg zat uji ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan lebih kurang 25 ml *asam klorida 0,01 N*, goyang hingga larut, encerkan dengan *asam klorida 0,01 N* sampai tanda.

*Prosedur* Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Oksitetrasiklin.* Hitung jumlah dalam µg, oksitetrasiklin, $C_{22}H_{24}N_2O_9$ dalam tiap mg zat uji yang digunakan dengan rumus:

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

*C* adalah kadar *Oksitetrasiklin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi *Oksitetrasiklin BPFI,* dalam µg per mg; *W* adalah bobot dalam mg, oksitetrasiklin hidroklorida dalam *Larutan uji;* $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak oksitetrasiklin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.* ▪

***Tambahan monografi:***
## ▪OXYTETRACYCLINUM PRO INJECTIONE
## Oksitetrasiklin untuk Injeksi

Oksiterasiklin untuk Injeksi mengandung oksitetrasiklin hidroklorida setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% oksitetrasiklin, $C_{22}H_{24}N_2O_9$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Oksitetrasiklin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, di tempat dingin. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusikan seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

**Larutan terkonstitusi** Memenuhi syarat *Larutan terkonstitusi* seperti yang tertera pada *Injectiones*; buat pada saat akan digunakan dengan melarutkan *Oksiterasiklin untuk Injeksi.*

**Endotoksin bakteri** <201> Tidak lebih dari 0,4 unit Endotoksin FI per mg oksitetrasiklin.

**Sterilitas** <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti yang tertera pada *Uji Sterilitas* dari produk yang diuji, dengan menggunakan *Cairan D* sebagai pengganti *Cairan A.*

**pH** <1071> Antara 1,8 dan 2,8; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 25 mg per ml.

**Susut pengeringan** <1121> Tidak lebih dari 3,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler dalam hampa udara pada tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan 100 mg zat yang ditimbang saksama.

**Bahan partikulat** <751> Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Injeksi Volume Kecil.*

**Syarat lain** Memenuhi *Identifikasi B* seperti yang tertera pada *Oksitetrasiklin Hidroklorida*, dan memenuhi syarat *Keseragaman sediaan* <911> dan *Penandaan* seperti yang tertera pada *Injectiones.*

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

*Larutan tetrabutilamonium hidrogen sulfat, Larutan dinatrium edetat, Dapar fosfat pH 7,5, Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Oksitetrasiklin.*

*Larutan uji 1* (Menggunakan wadah dosis tunggal). Konstitusikan zat dalam air, yang diukur saksama sesuai jumlah pelarut seperti yang tertera pada etiket. Keluarkan semua isi yang dapat dikeluarkan menggunakan alat suntik dengan jarum hipodermik yang sesuai, encerkan secara kuantitatif dengan *asam klorida 0,01 N*, hingga kadar oksitetrasiklin lebih kurang 0,2 mg per ml.

*Larutan uji 2* (Pada etiket dinyatakan jumlah oksitetrasiklin dalam sejumlah volume larutan konstitusi). Konstitusikan zat dalam air yang diukur saksama, sesuai jumlah pelarut seperti yang tertera pada etiket. Encerkan sejumlah volume larutan konstitusi yang diukur saksama secara kuantitatif dengan *asam klorida 0,01 N*, hingga kadar oksitetrasiklin lebih kurang 0,2 mg per ml.

*Prosedur* Lakukan menurut *Prosedur* seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Oksitetrasiklin.* Hitung jumlah dalam mg, oksitetrasiklin, $C_{22}H_{24}N_2O_9$ dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

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

*L* adalah jumlah oksitetrasiklin, $C_{22}H_{24}N_2O_9$ dalam mg seperti yang tertera pada etiket, dalam wadah atau dalam larutan konstitusi yang digunakan; *D* adalah kadar oksitetrasiklin dalam mg per ml *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket atau dalam larutan konstitusi yang digunakan dan faktor pengenceran; *C* adalah kadar *Oksitetrasiklin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; *P* adalah potensi *Oksitetrasiklin BPFI,* dalam µg per mg; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak oksitetrasiklin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam *Wadah untuk padatan steril* seperti yang tertera pada *Injectiones*, terlindung dari cahaya.■

***Tambahan monografi:***

## ▪OXYTOCINUM
**Oksitosin**

$C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$ BM 1007,19

*Oksitosin* [50-56-6]

Oksitosin adalah hormon nonpeptida yang mempunyai sifat menyebabkan kontraksi otot polos uterin dan sel mioepitel kelenjar susu. Dibuat dengan cara sintesis atau diperoleh dari lobus posterior hipofisis hewan piaraan sehat yang biasa dimakan. Aktivitas oksitosik tidak kurang dari 400 Unit Oksitosin FI per mg.

**Baku pembanding** *Oksitosin BPFI;* simpan pada suhu 0° atau dibawah 0°. Rekonstitusikan seluruh isi satu vial dalam air, pindahkan secara kuantitatif dengan air ke dalam labu tentukur 5-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Untuk uji *Kesesuaian sistem* tambahkan *klorobutanol P* pada sebagian larutan akhir. *Vasopresin BPFI.*

**Batas mikroba** <51> Angka bakteri total tidak lebih dari 200 koloni per g. Untuk produk yang berasal dari hewan, tidak boleh mengandung *Salmonella sp.* dan *Escherichia coli.*

**Identifikasi**

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

B. Gunakan uterus pada masa diestrus dari tikus dengan bobot tubuh 120–200 g. Gantungkan uterus dalam tangas air pada suhu 32° yang mengandung 9,0 g *natrium klorida P*, 0,42 g kalium klorida, 0,16 g *kalsium klorida P*, 0,50 g *natrium bikarbonat P*, 0,25 g *dekstrosa P* dan 0,0053 g *magnesium klorida P* per liter air. Oksigenasi larutan dengan campuran 95% oksigen dan 5% karbon dioksida. Rekam kontraksi otot pada suatu alat pencatat menggunakan transduser isotonik dan linier. Tambahkan dua pengenceran *Oksitosin BPFI* yang sesuai, rekam kontraksi otot masing-masing setelah pengenceran. Pengenceran yang sesuai memberikan kontraksi submaksimal yang jelas berbeda. Ganti larutan dalam tangas dengan larutan yang baru dan tunggu hingga otot relaksasi. Larutkan atau encerkan zat uji dengan pengencer yang sesuai untuk memperoleh respons pada penambahan dua dosis seperti pada larutan baku. Besarnya kontraksi yang diperoleh dari larutan baku sebanding dengan kontraksi dari larutan uji.

**Aktivitas vasopresor** (Untuk produk yang berasal dari hewan). Aktivitas vasopresor *Larutan uji* tidak lebih dari 0,1 unit Vasopresin FI per ml.

*Fase gerak* Larutkan 6,6 g *amonium fosfat dibasa P* dalam lebih kurang 950 ml air, atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*. Encerkan dengan air hingga 1 L, campur. Pada 870 ml larutan ini tambahkan 130 ml *asetonitril P*, campur. Saring dalam hampa udara melalui membran nilon dengan porositas 0,45 µm. *[Catatan Waktu retensi puncak vasopresin sangat sensitif terhadap perubahan kecil kadar asetonitril dalam Fase gerak].*

*Pengencer* Larutkan 5,0 g *klorobutanol P* dalam 5,0 ml *asam asetat glasial P*, tambahkan 5,0 g *etanol P*, 1,1 g *natrium asetat P* dan 1000 ml air, campur.

*Larutan baku* Larutkan isi dari 1 vial *Vasopresin BPFI* dalam sejumlah volume *Pengencer* hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 0,1 unit per ml Vasopresin FI.

*Larutan uji* Timbang saksama zat uji yang mengandung lebih kurang 10 mg vasopresin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dalam *asam asetat glasial 0,25%,* encerkan dengan pelarut yang sama sampai tanda. Pipet 5,0 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *asam asetat glasial 0,25%* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi*<931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Kolom dibiarkan untuk mencapai kesetimbangan selama 1 jam sebelum penyuntikan pertama. Lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931> sebagai berikut: suntikkan 20 µl *Larutan baku* ke dalam kromatograf cair yang telah disetimbangkan, biarkan selama 60 menit hingga eluasi sempurna, rekam kromatogram seperti tertera pada *Prosedur:* waktu retensi puncak vasopresin antara 6-9 menit dan terpisah dari puncak-puncak yang berdekatan. Resolusi, *R*, antara vasopresin dan puncak terdekat 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 20µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung potensi vasopresin dalam Unit Vasopresin FI per mg, dengan rumus:

$$20C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{V}{W}\right)$$

*C* adalah kadar dalam Unit Vasopresin FI per ml *Larutan baku;* $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *V* adalah volume *Larutan uji*; *W* adalah jumlah dalam mg vasopresin yang terlarut dalam *Larutan uji*.

**Cemaran umum** Jumlah respons cemaran dalam kromatogram *Larutan uji* yang diperoleh dari *Penetapan kadar* tidak lebih dari 5% luas puncak oksitosin.

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

*Fase gerak A* Buat larutan dapar dari *natrium fosfat monobasa 0,1M.*

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

*Pengencer* Larutkan 5,0 g *klorobutanol P* dalam 5,0 ml *asam asetat glasial P,* tambahkan 5,0 ml *etanol P,* 1,1 g *natrium asetat P* dan 1000 ml air, campur.

*Larutan baku* Larutkan seluruh isi vial *Oksitosin BPFI* dengan volume tertentu *Pengencer. [Catatan Jika perlu larutan dapat diencerkan sampai rentang kadar yang diperlukan untuk pengujian].*

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah zat uji, larutkan dalam *Pengencer* hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 10 Unit Oksitosin FI per ml.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 12,0 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm, atur program untuk mendapatkan variasi campuran *Fase gerak A* dan *Fase gerak B*. Pertahankan kolom pada suhu ruang, laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Sistem diseimbangkan dengan campuran 70% *Fase gerak A* dan 30% *Fase gerak B.* Setiap kali setelah penyuntikan *Larutan baku* dan *Larutan uji,* komposisi dari *Fase gerak* berubah secara linier sehingga dalam 20 menit diperoleh campuran 50% *Fase gerak A* dan 50% *Fase gerak B.* Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: atur laju alir atau komposisi *Fase gerak* sehingga waktu retensi oksitosin lebih kurang 10 menit dan klorobutanol antara 15 dan 17 menit, Resolusi, *R,* antara oksitosin dan puncak terdekat tidak kurang dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0% untuk oksitosin.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah masing-masing 3 kali sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram seperti tertera pada *Sistem kromatografi.* Identifikasi puncak-puncak yang ada dan tentukan luas puncak oksitosin. Hitung potensi oksitosin, $C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$, dalam unit Oksitosin FI per mg, dengan rumus:

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

*C* adalah kadar dalam unit Oksitosin FI per ml *Larutan baku*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah nilai rata-rata dari respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku; V* adalah volume *Larutan uji; W* adalah jumlah dalam mg oksitosin yang terlarut dalam *Larutan uji.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat, sebaiknya dari kaca Tipe I, dalam lemari pendingin.▪

## OXYTOCINI INJECTIO
**Injeksi Oksitosin**

***Perubahan:***
Injeksi Oksitosin adalah larutan steril dalam pelarut yang sesuai. ▪▪ Tiap ml injeksi oksitosin mempunyai aktivitas oksitosik tidak kurang dari ▪90,0%▪ dan tidak lebih dari ▪110,0%▪ dari jumlah unit Oksitosin FI yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** ▪*Oksitosin BPFI;* simpan pada suhu 0° atau dibawah 0°. Rekonstitusikan seluruh isi satu vial dalam air, pindahkan secara kuantitatif dengan air ke dalam labu tentukur 5-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Untuk uji *Kesesuaian sistem* tambahkan *klorobutanol P* pada sebagian larutan akhir. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusi seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.▪

***Tambahan persyaratan:***
▪**Endotoksin bakteri** <201> Tidak lebih dari 35,7 unit Endotoksin FI per unit oksitoksin.▪

***Perubahan:***
**pH** <1071> Antara ▪ 3,0 dan 5,0.▪

***Hilangkan persyaratan:***
▪**Aktivitas presor**

*Larutan baku* Buat larutan persediaan seperti yang tertera pada *Larutan baku* dalam *Penetapan potensi*. Pada hari pengujian, encerkan larutan persediaan dengan larutan natrium klorida 0,9% hingga potensi aktivitas presor 0,1 unit per ml Pituitari Posterior FI.

*Larutan uji* Encerkan sejumlah volume injeksi dengan larutan *natrium klorida 0,9%* hingga potensi aktivitas presor tidak lebih dari 0,01 unit Pituitari Posterior FI tiap unit aktivitas oksitosik.

*Hewan uji* Lebih kurang 18 jam sebelum penetapan pilih seekor tikus jantan dengan berat antara 275 g dan 325 g. Suntikkan secara subkutan larutan yang dibuat dengan melarutkan 50 mg *fenoksibenzamina hidroklorida P* dalam 0,1 ml *etanol P* yang diasamkan dengan 1 tetes *asam klorida P* dan diencerkan dengan larutan *natrium klorida 0,9%* hingga 5 ml, sebanyak 1 ml per kg berat badan. Pada hari penetapan, bius tikus dengan anestesi uap yang dapat mempertahankan tekanan darah yang tetap. Letakkan hewan dengan baik, pasang kanula pada trachea untuk pernafasan buatan. Atur untuk dapat merekam tekanan darah pada arteri karotid. Siapkan untuk penyuntikan intravena melalui kanula yang sesuai dengan diameter luar lebih kurang 1 mm yang dimasukkan ke dalam vena femolar atau jugular. Jaga kehangatan hewan selama penetapan dan pengujian.

*Penetapan kepekaan hewan uji* Tetapkan dengan dosis tertentu *Larutan baku* yang bila disuntikkan intravena dengan interval 12 menit sampai 15 menit akan menyebabkan kenaikan tekanan darah yang konsisten antara 20 mmHg dan 70 mmHg. Dari pengamatan ini tentukan 2 dosis *Larutan baku* dengan perbandingan 2 dan 3, dinyatakan sebagai $S_1$ dan $S_2$. sesudah melalui percobaan tetapkan dua dosis *Larutan uji* ($U_1$ dan $U_2$) dengan perbandingan aktivitas yang sama dengan dosis untuk *Larutan baku.* Jika perlu ubah perbandingan antara antar dua dosis selama penetapan, tetapi pertahankan perbandingan yang sama untuk kedua larutan dalam satu set, dan pertahankan potensi yang diperkirakan, *R* selama penetapan dan buat set yang lengkap secukupnya sehingga tidak kurang dari dua set untuk tiap perbandingan.

*Prosedur* Lakukan uji pendahuluan menggunakan tiga dosis enceran *Larutan baku* yang bila disuntikkan intravena dengan interval 12 menit sampai 15 menit akan menyebabkan kenaikan tekanan darah yang tetap antara 20 mmHg. Ulangi penyuntikan dosis tengah: perbedaan respons penyuntikan kedua dan pertama tidak lebih dari 10%. Suntikkan secara intravena satu seri dari lima dosis dengan volume yang sama, yang terdiri dari tiga dosis tengah *Larutan baku* dan 2 dosis *Larutan uji* secara bergantian. Ukur perubahan tekanan darah masing-masing dari 5 dosis. Hitung perbedaan antar rata-rata respons dosis *Larutan baku* sebelum dan sesudahnya. Perbedaan respons presor rata-rata *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons enceran *Larutan baku.*▪

***Perubahan:***
▪ **Penetapan kadar** Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Oksitosin*, kecuali pada *Larutan uji* menggunakan injeksi yang tidak diencerkan dan biarkan selama tidak kurang dari 25 menit antar penyuntikan. Hitung potensi oksitosin, $C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$, dalam unit Oksitosin FI per ml, dengan rumus:

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

*C* adalah kadar dalam unit Oksitosin FI per ml *Larutan baku*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah nilai rata-rata dari respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*▪

***Tambahan monografi:***

## PERPHENAZINI COMPRESSI
**Tablet Perfenazin**

Tablet Perfenazin mengandung perfenazin, $C_{21}H_{26}ClN_3OS$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Perfenazin BPFI;* lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 65° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

*[Catatan Selama melakukan prosedur berikut ini, lindungi zat uji, Baku pembanding dan larutan yang mengandung bahan tersebut dengan melakukan prosedur langsung tanpa penundaan, dibawah cahaya redup atau menggunakan kaca aktinik rendah].*

**Identifikasi** Kocok sejumlah serbuk halus tablet yang setara dengan lebih kurang 5 mg perfenazin dengan lebih kurang 10 ml *kloroform P*, saring, uapkan filtrat di atas tangas uap hingga hampir kering dan larutkan residu dalam 5 ml *metanol P:* larutan menunjukkan reaksi perfenazin pada uji *Identifikasi* pada *Injeksi Perfenazin.*

**Disolusi** <1231>

*Media disolusi*: 900 ml *asam klorida 0,1 N.*

*Alat tipe 2*: 50 rpm.

*Waktu*: 45 menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah $C_{21}H_{26}ClN_3OS$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat *Larutan uji*, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan *Larutan baku Perfenazin BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 257 nm.

*Toleransi* Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{21}H_{26}ClN_3OS$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

**Penetapan kadar**

*Larutan asam-etanol* Masukkan 10 ml *asam klorida P* ke dalam labu tentukur 1000-ml yang berisi 500 ml *etanol P* dan 300 ml air. Encerkan dengan air sampai tanda.

*Larutan paladium klorida* Masukkan 100 mg *paladium klorida P* dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dalam campuran 1 ml *asam klorida P* dan 50 ml air, panaskan di atas tangas uap. Dinginkan, encerkan dengan air sampai tanda. Simpan dalam botol coklat dan gunakan dalam waktu 30 hari. Pada saat akan digunakan, masukkan 50 ml larutan ke dalam labu tentukur 500-ml, tambahkan 4 ml *asam klorida P* dan 4,1 g *natrium asetat anhidrat P,* encerkan dengan air sampai tanda.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Perfenazin BPFI,* larutkan dalam *Larutan asam-etanol* hingga kadar lebih kurang 160 µg per ml.

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 4 mg perfenazin, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca, tambahkan 25 ml *Larutan asam-etanol*, kocok selama 30 menit menggunakan pengocok mekanik, dan sentrifus. Gunakan beningan sebagai *Larutan uji.*

*Prosedur* Campur masing-masing 10,0 ml *Larutan uji* dan *Larutan baku* dengan 15,0 ml *Larutan paladium klorida,* saring jika perlu. Ukur serapan kedua larutan ini pada gelombang serapan maksimum lebih kurang 480 nm menggunakan spektrofotometer yang sesuai dengan pereaksi sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, perfenazin, ($C_{21}H_{26}ClN_3OS$), dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$0{,}025C\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Perfenazin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku; $A_U$* dan *$A_S$* berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

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

## PETHIDINI HYDROCHLORIDUM
**Petidin Hidroklorida**
**Meperidin Hidroklorida**

***Perubahan:***

*Etil-1-metil-4-fenil isonipekotat hidroklorida* ■*4-asam piperidinkarboksilat, 1-metil-4-fenil-etil ester, hidroklorida;* [50-13-5]■

$C_{15}H_{21}NO_2$. HCl BM ■283,79■

***Perubahan:***

Petidin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari ■102,0%■, $C_{15}H_{21}NO_2$. HCl, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

***Perubahan:***

**Baku pembanding** *Petidin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara dengan tekanan antara 20 sampai 40 mmHg pada suhu 80° selama 4 jam sebelum digunakan. ■Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.■

***Perubahan:***
**Identifikasi**

▪C. Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku,* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar.*

***Perubahan:***
**Susut pengeringan** <1121> Tidak lebih dari 1,0%, lakukan pengeringan dalam hampa udara ▪pada tekanan antara 20 hingga 40 mmHg▪ pada suhu 80° selama 4 jam.

***Perubahan:***
**Kemurnian kromatografi** Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Timbang sejumlah zat, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 10 mg per ml. Suntikkan 2,0 µl larutan ke dalam kromatograf yang dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom kaca 2 mm x 2 m berisi bahan pengisi 10% fase diam *G3* dengan partikel penyangga *S1A.* Pertahankan suhu kolom, injektor dan detektor berturut-turut pada 190°, 255° dan 280°. Gunakan ▪*helium P*▪ sebagai gas pembawa, laju alir 28 ml per menit. Hitung persentase luas tiap puncak pada kromatogram. Tidak ada puncak lain selain puncak utama (kecuali puncak pelarut) yang luasnya lebih dari 1,0% luas total.

***Tambahan persyaratan:***
**▪Cemaran senyawa organik mudah menguap** <471> *Metode I* Memenuhi syarat.▪

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

*Larutan dapar* Masukkan lebih kurang 6,8 g *kalium fosfat monobasa P* ke dalam labu tentukur 1000-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Tambahkan 10 ml *trietilamin P* dan campur, atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *asam fosfat P,* saring.

*Fase gerak* Buat campuran *asetonitril P* dan *Larutan dapar* (55:45), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama lebih kurang 30 mg *Petidin Hidroklorida BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1.* Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak petidin tidak lebih dari 2; efisiensi kolom tidak kurang dari 2000 lempeng teoritis, dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume yang sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, petidin hidroklorida, $C_{15}H_{21}NO_2$, HCl, dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

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

*C* adalah kadar *Petidin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*▪

## PETHIDINI HYDROCHLORIDI INJECTIO
**Injeksi Petidin Hidroklorida**
**Injeksi Meperidin Hidroklorida**

***Perubahan:***
**Baku pembanding** *Petidin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara ▪dengan tekanan antara 20 sampai 40 mmHg▪ pada suhu 80° selama 4 jam sebelum digunakan. ▪Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Endotoksin BPFI*; *[Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]*. Rekonstitusikan seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.▪

***Perubahan:***
**Identifikasi**

B. ▪Waktu retensi puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang tertera pada *Penetapan Kadar.*▪

***Tambahan persyaratan:***
**▪Endotoksin bakteri** <201> Tidak lebih dari 2,4 unit Endotoksin FI per mg petidin hidroklorida.▪

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

*Larutan dapar, Fase gerak, Sistem kromatografi* dan *Larutan baku* Lakukan seperti pada *Penetapan kadar* dalam *Petidin Hidroklorida.*

*Larutan uji* Ukur saksama sejumlah volume injeksi, yang setara dengan lebih kurang 300 mg petidin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 ml larutan ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, petidin hidroklorida, $C_{15}H_{21}NO_2.HCl$, dalam injeksi yang digunakan dengan rumus:

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

*C* adalah kadar *Petidin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak petidin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. ▪

***Tambahan monografi:***

## ▪PHENYLBUTAZONI COMPRESSI
## Tablet Fenilbutason

Tablet Fenilbutason mengandung tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% $C_{19}H_{20}N_2O_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Fenilbutason BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada tekanan 30±10 mmHg pada 80° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

**Identifikasi** Masukkan ke dalam Erlenmeyer 250 ml sejumlah serbuk tablet, setara dengan lebih kurang 500 mg fenilbutason, tambahkan 100 ml *heksan P*, dan refluks campuran selama 15 menit. Saring campuran dalam keadaan panas, dan biarkan filtrat sampai dingin. Pisahkan hablur yang terbentuk melalui penyaringan, keringkan dalam hampa udara pada 80° selama 30 menit: fenilbutason yang diperoleh menunjukkan reaksi *Identifikasi A* seperti yang tertera pada *Fenilbutason*.

**Disolusi** <1231>

*Media disolusi:* 900 ml *cairan usus buatan LP* (tanpa enzim).

*Alat tipe 1*: 100 rpm.

*Waktu*: 30 menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah $C_{19}H_{20}N_2O_2$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan larutan baku *Fenilbutason BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 264 nm.

*Toleransi* dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{19}H_{20}N_2O_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

*Prosedur untuk Keseragaman kandungan* Masukkan 1 tablet ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 60 ml *metanol P*, kocok secara mekanik lebih kurang 20 menit atau sampai tablet hancur sempurna. Encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, saring, buang 10 ml filtrat pertama. Encerkan sejumlah volume filtrat yang telah diukur secara saksama dengan larutan natrium hidroksida (1 dalam 2500) hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 10 µg per ml. Buat larutan *Fenilbutason BPFI* dalam *metanol P* dengan kadar lebih kurang 1 mg per ml. Encerkan secara kuantitatif larutan dengan larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 2500) hingga diperoleh larutan baku dengan kadar lebih kurang 10 µg per ml. Ukur secara berurutan serapan larutan uji dan larutan baku pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 264 nm, gunakan larutan *natrium hidroksida P* (1 dalam 2500) sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg fenilbutason, $C_{19}H_{20}N_2O_2$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{TC}{D}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

*T* adalah jumlah fenilbutason dalam mg yang tertera pada etiket; *C* adalah kadar *Fenilbutason BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *D* adalah kadar tablet fenilbutason dalam µg per ml *Larutan uji* berdasarkan jumlah per tablet yang tertera pada etiket dan faktor pengenceran; $A_U$ dan $A_S$ berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

*Dapar asetat, Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Fenilbutason*.

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk, setara lebih kurang 500 mg fenilbutason, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml. Pipet 50 ml air ke dalam labu tentukur tersebut, kocok secara mekanik selama 15 menit, tambahkan lebih kurang 120 ml *asetonitril P* dan sonikasi hingga bagian yang tidak larut terdispersi menjadi partikel halus. Kocok secara mekanik selama 20 menit, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda dan sentrifuga. Pipet 7 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 10,0 ml *Larutan baku internal*, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,5 µm, buang beberapa ml filtrat pertama. *[Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 8 jam dari pembuatannya]*.

*Prosedur* Lakukan menurut *Prosedur* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *fenilbutason.* Hitung jumlah dalam mg, fenilbutason, $C_{19}H_{20}N_2O_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$1786C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Fenilbutason BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku; $R_U$* dan $R_S$ berturut-turut adalah perbandingan respons puncak fenilbutason terhadap baku internal *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat.■

## PHENYTOINUM
**Fenitoin**

***Perubahan:***
Fenitoin mengandung tidak kurang dari ■98,0%■ dan tidak lebih dari ■102,0%■ $C_{15}H_{12}N_2O_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

***Perubahan:***
**Baku pembanding** *Fenitoin BPFI*; Tidak boleh dikeringkan. ■Simpan dalam wadah tertutup rapat.■

***Perubahan:***
***Batas benzofenon*** *Tidak lebih dari 0,1%.*
Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

■*Fase gerak* dan *Larutan uji* Buat seperti yang tertera pada *Kemurnian kromatografi.*

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah benzofenon, larutkan dalam *metanol P*, jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,0 µg per ml.

*Sistem kromatografi* Gunakan sistem yang sama seperti yang tertera pada *Kemurnian kromatografi* kecuali: suntikkan *Larutan baku* 3 kali dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons semua puncak. Waktu retensi relatif fenitoin dan benzofenon berturut-turut adalah lebih kurang 0,25 dan 1,0. Hitung persentase benzofenon dalam zat uji, dengan rumus:

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

*C* adalah kadar benzofenon dalam µg per ml *Larutan baku*; *D* adalah kadar fenitoin dalam µg per ml *Larutan uji; $r_U$* dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak benzofenon yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku* ■

***Tambahan persyaratan:***
■ **Kemurnian kromatografi** Jumlah cemaran tidak lebih dari 0,9%, tidak termasuk benzofenon.

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

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Fenitoin BPFI* larutkan dalam *metanol P*, jika perlu encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

*Larutan uji* Gunakan *Larutan uji A*, seperti yang tertera pada *Penetapan kadar.*

*Larutan resolusi* Buat larutan benzoin dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml. Larutkan 10 mg *Fenitoin BPFI* dalam 10,0 ml larutan benzoin.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif fenitoin dan benzoin berturut-turut adalah lebih kurang 0,75 dan 1,0, dan resolusi, *R*, tidak kurang dari 1,5.

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

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

*C* adalah kadar *Fenitoin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *D* adalah kadar fenitoin dalam µg per ml *Larutan uji; ri* adalah respons puncak masing-masing cemaran dan *rs* respons puncak fenitoin *Larutan baku.* ■

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

*Fase gerak* Buat campuran *metanol P*-air (55:45), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Fenitoin BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak*, jika perlu sonikasi, encerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 100 µg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda (*Larutan uji A*). Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml lainnya, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda (*Larutan uji B*).

*Larutan resolusi* Buat larutan benzoin dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,5 mg per ml. Campur 1,0 ml larutan dengan 9,0 ml *Larutan baku*.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi:* waktu retensi relatif fenitoin dan benzoin berturut - turut lebih kurang 0,75 dan 1,0, dan resolusi, *R*, tidak kurang dari 1,5 dan faktor ikutan puncak fenitoin tidak lebih dari 1,5.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji B* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, fenitoin, $C_{15}H_{12}N_2O_2$, dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$1000C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Fenitoin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak fenitoin dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

## PIROXICAMUM
## Piroksikam

**Perubahan**

**Baku pembanding** *Piroksikam BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. ▪Simpan dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

***Identifikasi***

*A.* Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Piroksikam BPFI*. ▪Zat tidak boleh dikeringkan.

*B.* Spektrum serapan ultraviolet larutan ▪10 µg/ml dalam *asam klorida P* dalam *metanol P* (1 dalam 1200)▪ menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Piroksikam BPFI*.

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

*Dapar* Larutkan masing-masing sejumlah 7,72 g *asam sitrat anhidrat P* dalam 400 ml air dan 5,35 g *natrium fosfat dibasa P* dalam 100 ml air. Campur kedua larutan, encerkan dengan air hingga 1000 ml.

*Fase gerak* Buat campuran *Dapar-metanol P* (55:45) dan awaudarakan.

*Larutan baku* ▪Timbang saksama sejumlah *Piroksikam BPFI* larutkan dalam *asam klorida-metanol 0,01 N* hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per ml. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan lebih kurang 25 ml *asam klorida-metanol 0,01 N* dan 10,0 ml air, encerkan dengan *asam klorida-metanol 0,01 N* hingga tanda. ▪Larutan mengandung lebih kurang 0,05 mg per ml.

*Larutan uji* ▪ Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *asam klorida-metanol 0,01 N* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml yang lain, tambahkan lebih kurang 50 ml *asam klorida-metanol 0,01 N* dan 20 ml air, encerkan dengan *asam klorida-metanol 0,01 N* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* efisiensi kolom yang ditentukan dari puncak analit tidak kurang dari 500 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 25 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, piroksikam, $C_{15}H_{13}N_3O_4S$, dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$1000C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Piroksikam BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku;* $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak yang dihasilkan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

***Tambahan monografi:***
**PIROXICAMI CAPSULAE**
**Kapsul Piroksikam**

Kapsul Piroksikam mengandung piroksikam, $C_{15}H_{13}N_3O_4S$, tidak kurang dari 92,5% dan tidak lebih dari 107,5% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Piroksikam BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.

**Identifikasi** Larutkan sebagian isi kapsul dalam campuran *kloroform P-metanol P* (1:1) untuk memperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 1 mg per ml. Aduk dengan menggunakan pengaduk mekanik selama 10 menit, saring: filtrat yang diperoleh memenuhi *Identifikasi C* seperti yang tertera pada *Piroksikam.*

**Disolusi** <1231>

*Media disolusi:* 900 ml *cairan lambung buatan LP* (tanpa enzim).

*Alat tipe* 1: 50 rpm.

*Waktu:* 45 menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Piroksikam BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 333 nm. *[Catatan Gunakan penyaring yang tidak menyerap piroksikam. Untuk membuat larutan baku, timbang saksama sejumlah Piroksikam BPFI larutkan dalam metanol P agar diperoleh larutan persediaan dengan kadar lebih kurang 0,5 mg per ml sebelum dilakukan pengenceran dengan media disolusi].*

*Toleransi* Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{15}H_{13}N_3O_4S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

**Air** <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 8,0%.

**Penetapan kadar**

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

*Dapar, Fase gerak, Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Buat seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Piroksikam.*

*Larutan uji* Keluarkan isi tidak kurang dari 20 kapsul, timbang dan tentukan bobot rata-rata isi kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul yang telah dicampur, setara dengan lebih kurang 50 mg piroksikam, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan lebih kurang 70 ml *asam klorida-metanol 0,01 N,* aduk menggunakan pengaduk mekanik selama 30 menit. Encerkan dengan *asam klorida-metanol 0,01 N* sampai tanda. Sentrifus larutan untuk memperoleh larutan bening. Pipet 10 ml beningan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 50 ml *asam klorida-metanol 0,01 N* dan 20 ml air, encerkan dengan *asam klorida-metanol 0,01 N* hingga tanda.

*Prosedur* Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Piroksikam.* Hitung jumlah dalam mg, piroksikam, $C_{15}H_{13}N_3O_4S$, dalam bagian isi kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$1000C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Piroksikam BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku;* $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak yang dihasilkan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

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

***Tambahan monografi:***
**PIROXICAMI COMPRESSI**
**Tablet Piroksikam**

Tablet Piroksikam mengandung piroksikam, $C_{15}H_{13}N_3O_4S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Piroksikam BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

**Identifikasi**

A. Kocok sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 40 mg piroksikam dengan 10 ml *kloroform P*, saring, uapkan sampai kering. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Piroksikam BPFI.

B. *Spektrum serapan ultraviolet residu 10 µg/ml* dalam *asam klorida P* dalam *metanol P* (1 dalam 1200 menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang 243 nm dan 334 nm).

**Disolusi**

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

*Alat tipe 2*: 75 rpm.

*Waktu*: 40 menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah, $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji yang diencerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar piroksikam lebih kurang 6 µg per ml dan serapan larutan baku *Piroksikam BPFI* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 334 nm menggunakan *Media disolusi* sebagai pembanding.

*Toleransi* Dalam waktu 40 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Penetapan kadar**

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Piroksikam BPFI* ke dalam labu tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan *asam klorida-metanol 0,1 N* hingga diperoleh larutan dengan kadar mendekati *Larutan uji*.

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg piroksikam, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, Encerkan dengan *asam klorida-metanol 0,1 N* sampai tanda, saring. Buang filtrat pertama, pipet 5 ml filtrat ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *asam klorida-metanol 0,1 N* sampai tanda.

*Prosedur* Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang lebih kurang 334 nm menggunakan *asam klorida-metanol 0,1 N* sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, piroksikam, $C_{15}H_{13}N_3O_4S$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$2000C\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

*C* adalah kadar dalam mg per ml *Piroksikam BPFI* dalam *Larutan baku*, $A_U$ dan $A_S$ berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

**Wadah dan Penyimpanan** Dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya. ■

***Tambahan monografi:***

**▪PREDNISOLONI COMPRESSI**

**Tablet Prednisolon**

Tablet Prednisolon mengandung prednisolon, $C_{21}H_{28}O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Prednisolon BPFI;* lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 105° selama 3 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

**Identifikasi** Timbang sejumlah serbuk tablet yang setara dengan lebih kurang 50 mg prednisolon, dan kocok dengan 25 ml *kloroform P* selama 15 menit. Saring dan uapkan filtrat diatas tangas uap hingga kering. Cuci residu dua kali, tiap kali dengan 10 ml heksan panas, buang setiap beningan. Kocok residu dengan 25 ml alkohol dehidrat, hangatkan selama 15 menit. Saring larutan hangat, uapkan filtrat hingga volume 2 sampai 3 ml. Tambahkan heksan sampai larutan menjadi keruh, dinginkan hingga terjadi hablur, kumpulkan hablur dan keringkan pada 60° selama 1 jam; hablur yang diperoleh menunjukkan reaksi *Identifikasi A* pada *Prednisolon.*

**Disolusi** <1231>

*Media disolusi*: 900 ml air.

*Alat tipe 2*: 50 rpm.

*Waktu*: 30 menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah $C_{21}H_{28}O_5$ yang terlarut, dengan mengukur serapan filtrat *Larutan uji*, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Prednisolon BPFI* yang diketahui kadarnya pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 246 nm. Jumlah alkohol yang digunakan tidak lebih dari 5% volume total untuk melarutkan baku pembanding sebelum diencerkan dengan air.

*Toleransi* Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{21}H_{28}O_5$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

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

*Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Prednisolon.*

*Larutan uji* Masukkan 1 tablet dalam wadah yang sesuai, tambahkan 0,5 ml air, dan biarkan hingga hancur (lebih kurang 30 menit). Kocok perlahan hingga tablet hancur sempurna. Tambahkan 2,0 ml *Larutan baku internal* untuk tiap mg kadar tablet yang tertera pada etiket dan sonikasi selama 10 menit. Encerkan dengan sejumlah air jenuh kloroform, lebih kurang empat kali volume *Larutan baku internal* yang ditambahkan. Tambahkan beberapa butiran kaca, tutup wadah dan kocok kuat selama lebih kurang 30 menit. Sentrifus atau biarkan hingga diperoleh larutan jernih.

*Prosedur* Lakukan menurut *Prosedur* yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Prednisolon.* Hitung jumlah dalam mg prednisolon, $C_{21}H_{28}O_5$, dalam tablet yang digunakan dengan rumus :

$$(F\,Ws)\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

*F* adalah perbandingan volume *Larutan baku internal* dalam *Larutan uji* terhadap volume *Larutan baku internal* dalam *Larutan baku* dalam ml; *Ws* adalah bobot *Prednisolon BPFI* dalam mg, yang digunakan sebagai *Larutan baku;* $R_U$ dan $R_S$ berturut-turut adalah perbandingan respons puncak prednisolon dan baku internal *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

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

*Fase gerak, Larutan baku internal* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Prednisolon.*

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 10 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet yang setara dengan lebih kurang 10 mg prednisolon, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan 20,0 ml *Larutan baku internal* dan sonikasi selama 10 menit. Encerkan dengan air jenuh kloroform sampai tanda, dan kocok selama 30 menit. Sentrifus campuran dan gunakan beningan.

*Prosedur* Lakukan menurut *Prosedur* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Prednisolon.* Hitung jumlah dalam mg, prednisolon, $C_{21}H_{28}O_5$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus :

$$0{,}1C\left(\frac{R_U}{R_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Prednisolon BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku; $R_U$* dan $R_S$ berturut-turut adalah perbandingan respons puncak prednisolon dan baku internal *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup baik. ■

## PRIMAQUINI PHOSPHATIS COMPRESSI
**Tablet Primakuin Fosfat**

***Perubahan:***
**Baku pembanding** *Primakuin Fosfat BPFI*; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. ■ Simpan dalam wadah tertutup rapat. ■

***Perubahan:***
**Disolusi** <1231>

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

*Alat tipe 2*: ■50■ rpm.

*Waktu*: 60 menit.

■Tentukan jumlah $C_{15}H_{21}N_3O.2H_3PO_4$ yang terlarut dengan cara sebagai berikut.■

*Larutan natrium 1-pentanasulfonat* Larutkan lebih kurang 961 mg *natrium 1-pentanasulfonat P* dan 1 ml *asam asetat glasial P* ke dalam 400 ml air.

*Fase gerak* Buat campuran *metanol P-Larutan natrium 1-pentanasulfonat* (60:40), saring dan awaudarakan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

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

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan uji* dan larutan baku *Primakuin Fosfat BPFI* yang diketahui kadarnya. Ukur respons puncak utama, hitung jumlah $C_{15}H_{21}N_3O.2H_3PO_4$ yang terlarut.

*Toleransi* Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari ■80%■ (Q) $C_{15}H_{21}N_3O.2H_3PO_4$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

■ ***Tambahan monografi:***
## PROCAINI HYDROCHLORIDI INJECTIO
**Injeksi Prokain Hidroklorida**

Injeksi Prokain Hidroklorida adalah larutan steril prokain hidroklorida dalam air untuk injeksi mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% $C_{13}H_{20}N_2O_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Prokain Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan di atas *silika gel P* selama 18 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusikan seluruh isinya, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

**Identifikasi** Uapkan sejumlah larutan injeksi, setara lebih kurang 20 mg prokain hidroklorida, di atas tangas uap sampai hampir kering, dan keringkan di atas *silika gel P* selama 18 jam; residu menunjukan reaksi *Identifikasi A dan B* seperti tertera pada *Prokain hidroklorida.*

**Endotoksin bakteri** <201> Mengandung tidak lebih dari 0,6 unit Endotoksin FI per mg prokain hidroklorida.

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

**Bahan partikulat** <751> Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Injeksi Volume Kecil.*

**Persyaratan lain** Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Injectiones.*

**Penetapan kadar**

*Larutan baku* Timbang saksama lebih kurang 50 mg *Prokain Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam corong pisah 125 ml dan tambahkan 20 ml air.

*Larutan uji* Ukur saksama sejumlah volume injeksi yang setara dengan lebih kurang 50 mg prokain hidroklorida, masukkan ke dalam corong pisah 125-ml dan tambahkan 20 ml air.

*Prosedur* Ke dalam *Larutan baku* dan *Larutan uji* tambahkan 5 ml *amonium hidroksida 6 N* selanjutnya lakukan sebagai berikut. Ekstraksi lima kali setiap kali dengan 25 ml *kloroform P*, dan saring kumpulan ekstrak dengan wol kaca melalui lebih kurang 1 g *natrium sulfat anhidrat P*. Tampung filtrat ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan *kloroform P* sampai tanda. Pipet 3 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *kloroform P* sampai tanda. Ukur secara berurutan serapan kedua larutan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 280 nm gunakan *kloroform P* sebagai blangko. Hitung jumlah prokain hidroklorida, $C_{13}H_{20}N_2O_2$.HCl, dalam mg per ml larutan injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{W}{V}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

$W$ adalah bobot *Prokain Hidroklorida BPFI* dalam mg yang digunakan; $V$ adalah volume injeksi dalam ml yang digunakan; $A_U$ dan $A_S$ berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah dosis tunggal atau dosis ganda, sebaiknya dari kaca tipe I atau tipe II. Injeksi dikemas dalam wadah dosis ganda 100 ml.■

***Tambahan monografi:***

## ▪PROMETHAZINI HYDROCHLORIDI SOLUTIO ORALIS

**Larutan Oral Prometazin Hidroklorida**

Larutan Oral Prometazin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% $C_{17}H_{20}N_2S$.HCl dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Prometazin Hidroklorida BPFI*; keringkan pada 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

*[Catatan Selama pengerjaan, lindungi zat uji, baku pembanding dan larutan yang mengandung zat uji dan baku pembanding, lakukan segera tanpa penundaan, di bawah cahaya redup atau menggunakan kaca aktinik rendah].*

**Identifikasi** Sejumlah 25 ml larutan oral, masukkan ke dalam corong pisah 250 ml, tambahkan 10 ml *amonium hidroksida P* dan ekstraksi sebanyak 6 kali, tiap kali dengan 40 ml *kloroform P*. Cuci ekstrak kloroform dengan 25 ml *asam klorida encer P* (1 dalam 9). Cuci larutan asam dengan 25 ml *kloroform P* dan tambahkan bilasan tersebut ke dalam kumpulan ekstrak kloroform. Uapkan ekstrak kloroform di atas tangas uap dengan bantuan aliran udara, hingga volume antara 5-10 ml. Kemudian uapkan menggunakan aliran udara hingga kering. Larutkan residu dalam 2,5 ml *karbon disulfida P*. Jika perlu saring melalui kertas saring dan tentukan spektrum serapan infra merah seperti yang tertera pada *Identifikasi Basa Nitrogen Organik* <261>, tentukan spektrum inframerah *Prometazin Hidroklorida BPFI*: larutan oral memenuhi syarat uji.

**Penetapan kadar** *[Catatan Gunakan alat gelas aktinik rendah dalam penetapan ini]*. Pipet sejumlah volume larutan oral setara dengan lebih kurang 25 mg prometazin hidroklorida, ke dalam corong pisah 250 ml, tambahkan 10 ml *amonium hidroksida P* dan ekstraksi sebanyak 6 kali, tiap kali dengan 40 ml *kloroform P*. Cuci ekstrak kloroform dengan 25 ml *asam klorida encer P* (1 dalam 9). Cuci larutan asam dengan 25 ml *kloroform P* dan tambahkan bilasan tersebut ke dalam kumpulan ekstrak kloroform. Uapkan ekstrak kloroform di atas tangas uap dengan bantuan aliran udara, hingga volume antara 5-10 ml. Kemudian uapkan menggunakan aliran udara hingga kering. Larutkan residu dengan *asam sulfat encer P* (1 dalam 100) hangat dan masukkan kedalam labu tentukur 500-ml dengan bantuan penambahan asam. Dinginkan, tambahkan *asam sulfat encer P* (1 dalam 100) sampai tanda dan saring, buang setengah filtrat pertama. Timbang saksama sejumlah *Prometazin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *asam sulfat encer P* (1 dalam 100) dan encerkan bertahap dengan *asam encer P* hingga kadar lebih kurang 50 µg per ml. Ukur serapan kedua larutan dalam kuvet 1-cm pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 298 nm, menggunakan *asam sulfat encer P* (1 dalam 100) sebagai blangko. Hitung jumlah dalam mg, prometazin hidroklorida, $C_{17}H_{20}N_2S$.HCl, dalam tiap ml larutan oral yang digunakan, dengan rumus :

$$500\left(\frac{C}{V}\right)\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

$C$ adalah kadar *Prometazin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*, $V$ adalah volume dalam ml larutan oral yang digunakan, $A_U$ dan $A_S$ berturut-turut adalah serapan dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.■

## PYRIDOXINI HYDROCHLORIDI COMPRESSI
**Tablet Piridoksin Hidroklorida**

***Perubahan:***
**Baku pembanding** *Piridoksin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara di atas *silika gel P* selama 4 jam sebelum digunakan. ▪Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. ▪

***Hilangkan persyaratan:***
▪ **Waktu hancur** <1251> Tidak lebih dari 30 menit. ▪

***Tambahan persyaratan:***
▪ **Disolusi** <1231> *Prosedur untuk gabungan sampel*
*Media disolusi*: 900 ml air.
*Alat tipe 2:* 50 rpm.
*Waktu:* 45 menit.
*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah $C_8H_{11}NO_3$.HCl yang terlarut seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* tablet vitamin yang larut dalam air, yaitu niasin atau niasinamida, piridoksin hidroklorida, riboflavin, tiamin dengan mengukur serapan filtrat larutan uji, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan larutan baku *Piridoksin Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama.
*Toleransi* Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_8H_{11}$ $NO_3$.HCl dari jumlah yang tertera pada etiket. ▪

## QUININI AETHYLCARBONAS
**Kuinin Etilkarbonat**
**Eukinin**

***Perubahan:***
▪ *Etil (8S, 9R)-6'-Metoksi-sinkonan-9-il* [83-75-0] ▪

***Perubahan:***
Kuinin etil karbonat mengandung tidak kurang dari ▪98,5% $C_{23}H_{28}N_2O_4$, ▪dihitung terhadap zat anhidrat. ▪

***Perubahan:***
**Pemerian** Hablur putih ; tidak berbau, tidak berasa kemudian perlahan berasa pahit.

***Perubahan:***
**Kelarutan** ▪Sangat mudah larut dalam metanol; mudah larut dalam etanol dan etanol mutlak; larut dalam eter; praktis tidak larut dalam air. Dapat larut dalam asam klorida encer. ▪

***Perubahan:***
▪**Identifikasi**
A. Spektrum serapan ultraviolet larutan zat dalam *metanol P* (1 dalam 20.000) menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Kuinin Etilkarbonat BPFI.*

B. Spektrum serapan infra merah zat yang didispersikan dalam kalium bromida menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama pada *Kuinin Etilkarbonat BPFI.* ▪

***Tambahan persyaratan:***
▪**Rotasi optik** <1081> -42,2° sampai -44,0° Lakukan penetapan menggunakan 0,5 g zat anhidrat dalam 50 ml metanol, dalam tabung polarimeter panjang 100 mm. ▪

***Tambahan persyaratan:***
▪**Air** <1031> Tidak lebih dari 3,0%; *Metode Ia,* menggunakan 0,5 g zat. ▪

***Perubahan:***
**Klorida** <361> Memenuhi syarat. Lakukan penetapan dengan ▪melarutkan 300 mg zat dalam 10 ml *asam nitrat encer P* dan 20 ml air. Pada 5 ml larutan tambahkan 2-3 tetes *perak nitrat LP*: tidak terjadi warna.▪

***Perubahan:***
**Sulfat** <361> ▪Tidak lebih dari 0,048%, lakukan penetapan sebagai berikut:
*Larutan uji* Masukkan 1,0 g zat ke dalam tabung Nessler, larutkan dalam 5 ml *asam klorida encer P* dan tambahkan air hingga 50 ml.
*Larutan pembanding* Masukkan 1,0 ml *asam sulfat 0,005 MLV* ke dalam tabung Nessler, tambahkan 5 ml *asam klorida encer P* dan air hingga 50 ml.
*Prosedur* Bila *Larutan uji* dan *Larutan pembanding* tidak jernih, saring ke dua larutan dengan cara yang sama. Pada masing-masing larutan tambahkan 2 ml *barium klorida LP,* campur, biarkan selama 10 menit. Bandingkan kekeruhan kedua larutan secara vertikal atau horizontal: *Larutan uji* tidak lebih keruh dari *Larutan pembanding.* ▪

***Tambahan persyaratan:***
▪**Logam berat <371 >** Tidak lebih dari 10 bpj.
*Larutan uji* Timbang saksama 2,0 g zat ke dalam krus yang sesuai, pijarkan hati-hati pada suhu rendah hingga menjadi arang. Selama pemijaran krus tidak boleh ditutup rapat. Dinginkan dan tambahkan 2 ml *asam nitrat P* dan 5 tetes *asam sulfat P*, panaskan hati-hati hingga asap putih tidak terbentuk lagi. Pijarkan, dalam tanur, pada suhu 500° hingga 600°, sampai arang habis terbakar. Dinginkan, tambahkan 2 ml *asam klorida P*, tutup, digesti di atas tangas uap selama 15 menit, buka dan uapkan perlahan-lahan diatas tangas uap hingga kering. Basahkan sisa dengan 3 tetes *asam klorida P*, tambahkan 10 ml air panas, dan digesti selama 2 menit. Tambahkan 1 tetes *fenolftalein LP* dan tambahkan *amonium hidroksida LP* tetes demi tetes, hingga larutan berwarna merah pucat. Tambahkan 2 ml *asam asetat encer P.* Saring jika perlu, bilas krus dan penyaring dengan 10 ml air. Kumpulkan filtrat dan air bilasan dalam tabung Nessler dan encerkan dengan air hingga 50 ml. ▪

*Larutan baku* Uapkan 2 ml *asam nitrat P*, 5 tetes *asam sulfat P* dan 2 ml *asam klorida P* diatas tangas air, lanjutkan penguapan sampai kering diatas tangas pasir. Basahi residu dengan 3 *tetes asam klorida P*. Tambahkan 2,0 ml *Larutan baku timbal,* selanjutnya lakukan seperti pada *Larutan uji.*

*Prosedur* Tambahkan pada *Larutan uji* dan *Larutan baku* masing-masing 1 tetes *natrium sulfida LP*, campur dan diamkan selama 5 menit. Amati permukaan dari atas pada dasar putih; warna yang terjadi pada *Larutan uji* tidak lebih gelap dari warna yang terjadi pada *Larutan baku.*

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

***Tambahan persyaratan:***
▪**Senyawa sejenis** Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.▪

*Fase gerak* Larutkan 1,2 g natrium oktansulfonat-1 dalam 1000 ml campuran air-*metanol P* (1:1) atur pH hingga 3,5 dengan penambahan *asam fosfat P* encer (1 dalam 20), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan kesesuaian sistem* Larutkan masing-masing lebih kurang 5,0 mg *Kuinin Etilkarbonat BPFI* dan *Kuinin Sulfat BPFI* dalam 50,0 ml *Fase gerak.*

*Larutan uji* Larutkan lebih kurang 20 mg zat dalam 100,0 ml *Fase gerak* .

*Larutan baku* Larutkan 25 mg *Kuinin Sulfat BPFI* dalam 100,0 ml *Fase gerak.* Pipet 2 ml tambahkan *Fase gerak* hingga 100 ml.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom 4,0 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1*, ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Lakukan kromatografi terhadap larutan resolusi dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur :* resolusi, *R,* antara kuinin dan dihidrokuinin tidak kurang dari 2,7 dan resolusi, *R* antara kuinin dan kuinin etilkarbonat tidak kurang dari 5. Lakukan pengamatan kromatogram selama 2 kali waktu retensi kuinin etilkarbonat.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku.* Ukur respons puncak cemaran utama dalam *Larutan uji* yang muncul pada 1,2 kali waktu retensi kuinin etilkarbonat: tidak lebih dari 10,0%. Jumlah respons selain puncak utama dan puncak cemaran utama *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons kuinin *Larutan baku.*

***Perubahan:***
▪**Penetapan kadar** Timbang saksama lebih kurang 0,3 g larutkan dalam 60,0 ml *asam asetat glasial P*, tambahkan 2 ml *asam asetat anhidrat P*, dan titrasi secara potensiometrik dengan *asam perklorat 0,1 M LV.* Lakukan penetapan blangko lakukan koreksi seperlunya.▪

*Tiap ml asam perklorat 0,1 M LV setara dengan 19, 824 mg* $C_{23}H_{28}N_2O_4$

***Perubahan:***
**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup baik. ▪▪

## RANITIDINI HYDROCHLORIDUM
**Ranitidin Hidroklorida**

***Perubahan:***
**Kelarutan** Sangat mudah larut dalam air; ▪agak sukar larut▪ dalam etanol. ▪▪

***Perubahan:***
**Baku pembanding** *Ranitidin Hidroklorida BPFI*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. ▪Simpan dalam wadah tidak tembus cahaya, tertutup rapat. ▪ *Senyawa Sejenis A Ranitidin BPFI* ▪ *[garam hemifumarat 5-[[(2-aminoetil)tio]metil]-N, N-dimetil-2-furanmetanamin,]* ▪; simpan dalam wadah tidak tembus cahaya, tertutup rapat. Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Senyawa Sejenis B Ranitidin BPFI* ▪[ N,N'-bis[2-[[[5-[(dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]etil]-2-nitro-1,1-etendiamin] ▪; simpan dalam wadah tidak tembus cahaya, tertutup rapat. Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Senyawa Sejenis C Ranitidin BPFI* ▪ [N-[2-[[[5-[(Dimetilamino)metil]-2-furanil] metil]sulfinil]etil]-N-metil-2-nitro-1,1-etendiamin]▪; simpan dalam wadah tidak tembus cahaya dan ▪ditempat sejuk▪ Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

***Tambahan persyaratan:***
▪ **Senyawa Organik Mudah Menguap** <471> *Metode IV* Memenuhi syarat.▪

***Tambahan monografi:***
▪ **RANITIDINI INJECTIO**
**Injeksi Ranitidin**

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*; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. ▪Simpan dalam wadah tidak tembus cahaya, tertutup rapat. ▪ *Senyawa Sejenis A Ranitidin BPFI* ▪ *[garam hemifumarat 5-[[(2-Aminoetil)tio]metil]-N, N-dimetil-2-furanmetanamin,]* ▪; simpan dalam wadah tidak tembus cahaya, tertutup rapat. Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Senyawa Sejenis B Ranitidin BPFI* ▪[ N,N'-bis[2-[[[5-[(dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]etil]-2-nitro-1,1-etendiamin] ▪; simpan dalam wadah tidak tembus cahaya, tertutup rapat. Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Senyawa Sejenis C Ranitidin BPFI* ▪ [N-[2-[[[5-[(Dimetilamino)metil]-2-furanil] metil]sulfinil]etil]-N-metil-2-nitro-1,1-etendiamin] ▪; simpan dalam wadah tidak tembus cahaya dan

▪ditempat sejuk ▪ Tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. *Endotoksin BPFI [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusikan seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

**Identifikasi**

A. Harga *Rf* bercak utama yang diperoleh pada *Larutan uji* dalam uji *Kemurnian kromatografi* 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*.

**Kemurnian kromatografi** 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>.

*Larutan uji* Sejumlah volume injeksi yang diukur saksama, encerkan dengan air hingga kadar ranitidin lebih kurang 25 mg per ml . *[Catatan Sediaan injeksi dengan kadar yang lebih rendah, gunakan tanpa pengenceran seperti yang tertera pada Prosedur].*

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Ranitidin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 560 µg per ml.

*Larutan baku encer* Encerkan sejumlah volume *Larutan baku* yang diukur saksama dengan air hingga kadar berturut-turut lebih kurang 280 µg per ml (*Larutan baku encer A*), 140 µg per ml (*Larutan baku encer B*), 84 µg per ml (*Larutan baku encer C*), 28 µg per ml (*Larutan baku encer D*) dan 14 µg per ml (*Larutan baku encer E*).

*Larutan resolusi* Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis Ranitidin A BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,27 mg per ml.

*Prosedur* Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan baku*, *Larutan baku encer A*, *B*, *C*, *D*, *E* dan sejumlah volume *Larutan uji*, yang setara dengan 250 µg ranitidin, pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm. Pada lempeng yang sama tapi pada titik penotolan yang lain, totolkan sejumlah volume yang sama *Larutan uji*, dan totolkan 10 µl *Larutan resolusi* diatas totolan tersebut. Lakukan penetapan *Kemurnian kromatografi* seperti yang tertera pada *Ranitidin Hidroklorida*. Amati lempeng dengan memakai uap iodum dan tandai bercak yang tampak. Bandingkan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* dengan bercak utama dari *Larutan baku* dan *Larutan baku encer (A, B, C, D* dan *E)*. *Kesesuaian sistem* dipenuhi jika terjadi pemisahan sempurna antara bercak utama *Larutan uji* dan *Larutan resolusi* dan ada bercak pada kromatogram *Larutan baku encer E*. Bercak lain selain bercak utama yang terbesar mempunyai ukuran dan intensitas tidak lebih besar dari bercak utama *Larutan baku* (2,0%) dan tidak ada bercak lain yang ukuran dan intensitasnya lebih dari *Larutan baku encer A* (1,0%).

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

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

*Fase gerak*, *Larutan baku*, *Larutan kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* Buat seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Ranitidin Hidroklorida*.

*Larutan uji* Ukur saksama sejumlah volume injeksi, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar ranitidin lebih kurang 0,1 mg per ml.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama ( lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, ranitidin, $C_{13}H_{22}N_4O_3S$, dalam jumlah injeksi yang digunakan, dengan rumus:

$$\left(\frac{314,40}{350,87}\right)\left(\frac{L}{D}\right)(C)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*314,40* dan *350,87* berturut-turut adalah bobot molekul ranitidin dan ranitidin hidroklorida; *L* adalah jumlah ranitidin yang tertera pada etiket, dalam mg per ml injeksi; *D* adalah kadar ranitidin dalam mg per ml *Larutan Uji* berdasarkan jumlah yang dinyatakan pada etiket dan faktor pengenceran ; *C* adalah kadar *Ranitidin Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

**Wadah dan penyimpanan** Simpan larutan dalam dosis tunggal atau dosis ganda dalam wadah gelas tipe I, terlindung dari cahaya. Simpan dibawah 30°. Tidak boleh dibekukan.▪

## RESERPINUM
**Reserpin**

***Perubahan:***

$C_{33}H_{40}N_2O_9$ BM ▪608,68▪

***Perubahan:***

**Baku pembanding** *Reserpin BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. ▪Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.▪

***Perubahan:***

**Identifikasi**

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

*B. [Catatan Lakukan uji dengan cepat dan pemaparan cahaya minimum].* Larutkan 25,0 mg zat yang telah dikeringkan dalam 0,25 ml *kloroform P* dan campur dengan 30 ml *metanol P* yang telah dihangatkan hingga suhu 50°. Pindahkan campuran dengan bantuan *metanol P* hangat ke dalam labu tentukur 250-ml, dinginkan sampai suhu ruang dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 36 ml *kloroform P* dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Spektrum serapan ultraviolet larutan (1 dalam 50.000) pada panjang gelombang antara 255 dan 350 nm, menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Reserpin BPFI;* menggunakan blangko campuran *kloroform P-metanol P* (36:14); daya serap masing-masing pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 268 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

***Perubahan:***

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

*Fase gerak* Buat campuran *asetonitril P*- larutan *amonium klorida P* 1% (1:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931> pH lebih kurang 5,6.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Reserpin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak,* hingga diperoleh kadar lebih kurang 10 µg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 10 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Encerkan 1,0 ml larutan dengan 9,0 ml *Fase gerak* dan campur.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 268 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1.* Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom dari puncak analit tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis, faktor ikutan puncak analit tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg, reserpin, $C_{33}H_{40}N_2O_9$, dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

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

*C* adalah kadar *Reserpin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*▪

## RESERPINI COMPRESSI

**Tablet Reserpin**

***Perubahan:***

**Baku pembanding** *Reserpin BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. ▪Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.▪

***Perubahan:***

**Identifikasi** Uapkan lebih kurang 2 ml ▪*Larutan uji,* yang diperoleh dari uji untuk *Alkaloid lain*▪, dalam tabung reaksi sampai kering, tambahkan pada residu 0,5 ml *asam asetat glasial P,* goyang selama 1 sampai 2 menit, tambahkan 1 ml larutan *vanilin P* dalam *asam klorida P* (1 dalam 50): terjadi warna merah muda yang kemudian menjadi merah lembayung tua dalam beberapa menit, atau jika larutan dihangatkan selama 10 detik hingga 20 detik.

***Hilangkan persyaratan:***

▪**Waktu hancur** <1251> Tidak lebih dari 30 menit.▪

***Tambahan persyaratan:***

▪ **Disolusi** <1231> *[Catatan Jangan ganti kertas saring dengan penyaring membran; reserpin diserap oleh membran].*

*Media disolusi:* 500 ml *asam asetat 0,1 N.*

*Alat tipe 1:* 100 rpm.

*Waktu:* 45 menit.

*Larutan asam p-toluen sulfonat* Larutkan 1 g *asam p-toluen sulfonat P* dalam 100 ml *asam asetat glasial P.*

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Reserpin BPFI,* larutkan dalam *asam asetat glasial P,* jika perlu diencerkan secara kuantitatif dan bertahap dengan *asam asetat glasial P* hingga kadar lebih kurang 0,1 µg per ml.

*Larutan uji* Pipet sejumlah alikot dari filtrat larutan yang mengandung lebih kurang 11 µg reserpin ke dalam corong pisah 125 ml. Ekstraksi 3 kali, tiap kali dengan 10 ml *kloroform P*, kumpulkan ekstrak dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *asam asetat glasial P* sampai tanda.

*Prosedur* Pipet 10 ml *Larutan baku,* 10 ml *Larutan uji* dan 10 ml *asam asetat glasial P* sebagai blangko, masukkan masing-masing ke dalam tiga tabung reaksi 50 ml yang berbeda. Pada masing-masing tabung tambahkan 10 ml larutan *asam p-toluen sulfonat P*, tutup, kocok perlahan. Panaskan dalam tangas uap selama 10 menit, angkat, dinginkan. Lakukan penetapan jumlah $C_{33}H_{40}N_2O_9$ yang terlarut dengan mengukur fluoresensi fitrat *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang eksitasi 390 nm dan panjang gelombang emisi lebih kurang 480 nm.

*Toleransi* Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{33}H_{40}N_2O_9$ dari jumlah yang tertera pada etiket.■

***Perubahan:***

**Alkaloid lain**

*Penjerap* Gunakan ■*tanah silika untuk kromatografi P*■ yang telah dicuci dengan asam.

*Tabung kromatografi* Tabung panjang lebih kurang 200 mm, diameter dalam lebih kurang 22 mm dan ujung bawah dekat keluaran disempitkan. Pada bagian tabung yang disempitkan, masukkan sedikit kaca wol yang sebelumnya telah dicuci dengan *kloroform P* dan dikeringkan di udara.

*Kolom kromatografi* Campur 1 g *Penjerap* dengan 0,5 ml larutan *natrium bikarbonat P* (1 dalam 50) yang dibuat baru dalam gelas piala 100 ml hingga campuran nampak halus dan basah merata, masukkan ke dalam tabung kromatografi dan tekan perlahan-lahan menggunakan batang pengaduk hingga ketebalan lebih kurang 7 sampai 9 mm. Campur homogen 1 g *Penjerap* dengan 0,5 ml larutan *asam sitrat P* (1 dalam 200) yang dibuat baru, masukkan ke dalam tabung kromatografi dan tekan perlahan menggunakan batang pengaduk. ■Campur homogen 1 g *Penjerap* dengan 0,5 ml air, masukkan ke dalam *Tabung kromatografi*, tekan perlahan menggunakan batang pengaduk.■

*Campuran blangko* Campur 1 ml *dimetil sulfoksida P* dan 2 g *Penjerap* dalam wadah yang sesuai, aduk hingga massa basah merata dan tidak ada gumpalan.

*Larutan blangko* Masukkan *Campuran blangko* ke dalam tabung kromatografi yang sudah dipersiapkan melalui corong. Bilas gelas piala dengan lebih kurang 1 g *Penjerap*, kemudian masukkan ke dalam tabung melalui corong. Bersihkan spatula, gelas piala dan corong dengan wol kaca yang sebelumnya telah dicuci dengan *kloroform P* dan dikeringkan di udara. Masukkan wol kaca ke dalam tabung, tekan ke bagian bawah kolom dengan batang pengaduk hingga tinggi kolom antara 55 mm sampai 65 mm. Bilas spatula, gelas piala dan corong dengan sejumlah pertama *kloroform P* yang digunakan untuk elusi zat. Elusi reserpin dengan 45 ml *kloroform P. [Catatan Elusi kolom biasanya memerlukan waktu 4 sampai 8 menit].* Kumpulkan eluat dalam labu tentukur 50-ml yang berisi 14 ml *metanol P.* Bilas ujung kolom dengan *kloroform P*, tambahkan *kloroform P* sampai tanda.

*Larutan baku [Catatan Gunakan kaca aktinik untuk larutan ini].* Timbang saksama 25 mg *Reserpin BPFI*, larutkan dalam 0,25 ml *kloroform P*, campur dengan lebih kurang 30 ml *metanol P* yang sebelumnya telah dihangatkan hingga 50°. Masukkan campuran ke dalam labu tentukur 250-ml dengan penambahan *metanol P* hangat, dinginkan larutan hingga suhu ruang, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda. Pada saat akan digunakan, pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 36 ml *kloroform P*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

*Campuran uji* Timbang tidak kurang dari 20 tablet, serbukkan dan ayak melalui pengayak 60 mesh. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 1 mg reserpin, tetapi tidak lebih dari 1 g serbuk, masukkan ke dalam gelas piala 150 ml. Campur serbuk dengan lebih kurang 500 mg *Penjerap*, kemudian campur dengan 1 ml *dimetil sulfoksida P* (fase diam). Aduk hingga massa basah merata dan tidak ada gumpalan, biarkan selama 5 menit. Tambahkan 500 mg *Penjerap*; aduk hingga rata. Tambahkan lagi sejumlah *Penjerap* hingga jumlah total yang ditambahkan 2 g, dispersikan secara merata.

*Larutan uji* Masukkan *Campuran uji* ke dalam kolom kromatografi melalui corong. Lakukan seperti tertera pada *Larutan blangko* dimulai dari "Bilas gelas piala dengan lebih kurang 1 g *Penjerap.*"

*Prosedur* Ukur serapan ultraviolet *Larutan uji* pada panjang gelombang antara 255 dan 350 nm, menggunakan *Larutan blangko* dalam sel pembanding. Dengan cara yang sama, ukur serapan ultraviolet *Larutan baku* menggunakan campuran *kloroform P-metanol P* (3,6:1,4) sebagai blangko. Spektrum serapan kedua larutan menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama dengan *Larutan baku* dan perbandingan $A_{268}/A_{295}$ untuk *Larutan uji* berbeda tidak lebih dari 4,0% dari *Larutan baku.* Hitung jumlah dalam mg, reserpin, $C_{33}H_{40}N_2O_9$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\frac{A_U}{A_S}$$

$A_U$ dan $A_S$ berturut-turut adalah serapan maksimum *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada panjang gelombang lebih kurang 268 nm. Hasil yang diperoleh berbeda tidak lebih 6,0% dibandingkan dengan yang diperoleh dari *Penetapan kadar.*

***Perubahan:***

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

*Fase gerak, Larutan baku* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Reserpin.*

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 1 mg reserpin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Tambahkan *Fase gerak* sampai tanda, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,8 µm atau lebih halus.

*Prosedur* Lakukan menurut *Prosedur* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Reserpin.* Hitung jumlah dalam mg, reserpin, $C_{33}H_{40}N_2O_9$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$0{,}1C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Reserpin BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*▪

## RIFAMPICINI CAPSULAE
**Kapsul Rifampisin**

***Perubahan:***

**Baku pembanding** *Rifampisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan; lakukan *Penetapan Susut Pengeringan* <1121> pada sebagian zat, saat akan digunakan. ▪Hindari paparan oksigen. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan di tempat dingin▪. *Rifampisin Kuinon BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. ▪Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, di tempat dingin dan kering▪.

***Perubahan:***

**Disolusi** <1231>

*Media disolusi:* 900 ml *asam klorida 0,1 N.*

*Alat tipe 1:* ▪100▪ rpm.

*Waktu:* 45 menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*, dan serapan larutan baku *Rifampisin BPFI* dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, dan lakukan bersamaan dalam tangas air selama 45 menit, dalam media yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 475 nm.

*Toleransi* Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

***Perubahan:***

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

*Larutan dapar fosfat* Larutkan 136,1 g *kalium fosfat monobasa P* dalam lebih kurang 500 ml air, tambahkan 6,3 ml *asam fosfat P,* encerkan dengan air hingga 1000 ml, dan campur (pH 3,1 ± 0,1).

*Fase gerak* Buat campuran air-*asetonitril P-Larutan dapar fosfat-asam sitrat 1,0 M- natrium perklorat 0,5 M* (510:350:100:20:20), saring melalui penyaring dengan porositas 0,7 µm atau lebih kecil dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Campuran pelarut* Buat campuran *asetonitril P-metanol P* (1:1).

*Pengencer* Buat campuran air-*asetonitril P-natrium fosfat dibasa 1,0 M-kalium fosfat monobasa 1,0 M-asam sitrat 1,0 M* (640:250:77:23:10).

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Rifampisin BPFI,* larutkan dalam *Campuran pelarut* hingga kadar lebih kurang 1,5 mg per ml, bila perlu sonikasi selama lebih kurang 30 detik. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. *[Catatan Gunakan Larutan baku dalam waktu 5 jam].* Pipet 5 ml *Larutan baku* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda: 1 ml larutan mengandung lebih kurang 0,03 mg *Rifampisin BPFI. [Catatan Suntikkan Larutan baku ke dalam kromatograf dalam waktu 30 detik sampai 60 detik setelah dibuat].*

*Larutan uji* ▪Timbang isi tidak kurang dari 20 kapsul. ▪ Timbang saksama sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 300 mg rifampisin, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml dan tambahkan lebih kurang 180 ml *Campuran pelarut.* Sonikasi selama lebih kurang 5 menit, biarkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Campuran pelarut* sampai tanda. Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml encerkan dengan *asetonitril* sampai tanda. *[Gunakan Larutan dalam waktu 5 jam].* Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. *[Catatan Suntikkan Larutan uji ke dalam kromatograf dalam waktu 30 detik sampai 60 detik setelah pembuatan].*

*Larutan resolusi* ▪Timbang saksama sejumlah *Rifampisin Kuinon BPFI,* larutkan dalam *Campuran pelarut* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml. Pipet 1,5 ml larutan dan 5,0 ml *Larutan baku* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.▪

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif rifampisin kuinon dan rifampisin berturut-turut adalah lebih kurang 0,6 dan 1,0 dan resolusi, *R,* antara puncak rifampisin kuinon dan rifampisin tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 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. Hitung jumlah dalam mg, rifampisin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$10.000C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Rifampisin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

***Tambahan monografi:***

## ▪RIFAMPICINUM PRO INJECTIONE
## Rifampisin untuk Injeksi

Rifampisin untuk Injeksi mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Rifampisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan; lakukan *Penetapan Susut pengeringan* <1121> pada sebagian zat, saat akan digunakan. Hindari paparan oksigen. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan di tempat dingin. *Rifampisin Kuinon BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, di tempat dingin dan kering. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusikan seluruh isi; gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan dalam lemari pendingin.

**Identifikasi**

A. Menunjukkan reaksi uji *Identifikasi A* seperti yang tertera pada *Kapsul Rifampisin*; buat larutan uji dengan melarutkan isi wadah dalam *kloroform P* hingga kadar rifampisin lebih kurang 10 mg per ml.

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

**Endoktosin bakteri** <201> Tidak lebih dari 0,5 unit Endotoksin FI per mg Rifampisin; lakukan penetapan dengan cara berikut: Larutkan *Rifampisin untuk Injeksi* dalam air bebas endotoksin hingga diperoleh larutan induk 10 mg per ml. Encerkan larutan induk secara kuantitatif dan bertahap jika perlu, dengan air bebas endoktosin hingga kadar 0,12 mg per ml rifampisin.

**Sterilitas** <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti yang tertera pada *Uji sterilitas* dari produk yang diuji.

**pH** <1071> Antara 7,8 dan 8,8; lakukan penetapan menggunakan larutan mengandung rifampisin 60 mg per ml.

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

**Bahan partikulat** <751> Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Injeksi Volume Kecil.*

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

*Dapar fosfat, Fase gerak, Campuran pelarut, Larutan baku, Larutan resolusi* dan *Sistem kromotografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Rifampisin.*

*Larutan uji 1* (Menggunakan wadah dosis tunggal); Konstitusikan *Rifampisin untuk Injeksi* dengan sejumlah volume air yang diukur saksama, setara dengan volume pengencer yang tertera pada etiket. *[Catatan Gunakan larutan dalam waktu 2 jam setelah pembuatan].* Keluarkan seluruh isi, menggunakan jarum suntik hipodermik yang sesuai dan pindahkan ke dalam labu tentukur yang sesuai dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 6 mg rifampisin per ml. *[Catatan Gunakan larutan induk dalam waktu 5 jam setelah pembuatan].* Encerkan sejumlah volume larutan induk yang diukur saksama, secara kuantitatif dan bertahap, dengan *Campuran pelarut* hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,02 mg per ml *[Catatan Siapkan larutan ini segera sebelum disuntikkan ke dalam kromatograf].*

*Larutan uji 2* (Pada etiket dinyatakan jumlah Rifampisin dalam volume rekonsitusi yang ditetapkan); rekonstitusikan *Rifampisin untuk injeksi* dalam sejumlah volume air yang diukur saksama, sesuai dengan volume pengencer yang tertera pada etiket. *[Catatan Gunakan larutan dalam waktu 2 jam setelah pembuatan].* Encerkan sejumlah volume yang diukur saksama dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml. *[Catatan Gunakan larutan induk dalam waktu 5 jam setelah pembuatan].* Pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Campuran pelarut* sampai tanda dan campur. *[Catatan Siapkan larutan segera sebelum disuntikkan ke dalam kromatograf].*

*Prosedur* Lakukan *Prosedur* seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Rifampisin*. Hitung jumlah dalam mg, rifampisin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, yang dikeluarkan dari wadah atau dalam larutan konstitusi yang digunakan dengan rumus :

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

*L* adalah jumlah rifampisin yang tertera pada etiket dalam mg, dalam wadah atau dalam volume larutan konstitusi yang digunakan; *D* adalah kadar dalam mg per ml rifampisin dalam *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2*; *C* adalah kadar *Rifampisin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* dan *Larutan baku*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah untuk *Padatan steril* seperti yang tertera pada *Injeksi (1)*. ▪

***Tambahan Monografi:***

## ▪ RIFAMPICINI SUSPENSIO ORALIS

**Suspensi Oral Rifampisin**

Suspensi Oral Rifampisin mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ dari jumlah yang tertera pada etiket. Gunakan Rifampisin atau sejumlah Kapsul Rifampisin yang menunjukkan jumlah rifampisin dan buat suspensi oral rifampisin seperti berikut:

| | |
|---|---|
| Rifampisin | 1,20 g |
| Sirup, secukupnya hingga | 120 ml |

Masukkan 1,20 g rifampisin, atau isi Kapsul Rifampisin, ke dalam lumpang. *[Catatan Jika perlu, hancurkan dengan hati-hati isi kapsul dengan alu sampai menjadi serbuk halus]*. Tambahkan lebih kurang 2 ml sirup ke dalam lumpang, gerus sampa menjadi pasta halus. Tambahkan lebih kurang 10 ml sirup dan gerus sampai menjadi suspensi. Lanjutkan penambahan sirup hingga 80 ml. Masukkan suspensi ini ke dalam botol kaca atau botol plastik kedap cahaya yang sudah dikalibrasi. Bilas lumpang dan alu dengan sedikit sirup dan tambahkan bilasan ke dalam botol, kocok kuat. Jika perlu, tambahkan *asam sitrat P* atau *natrium sitrat P* atur pH hingga 5,0. Tambahkan perisa jika diinginkan. Tambahkan sirup secukupnya hingga 120 ml dan kocok kuat sampai menjadi suspensi oral.

**Baku pembanding** *Rifampisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan; lakukan *Penetapan Susut Pengeringan* <1121> pada sebagian zat, saat akan digunakan. Hindari paparan oksigen. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan di tempat dingin. *Rifampisin Kuinon BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, di tempat dingin dan kering.

**pH** < 1071 > Antara 4,5 dan 5,5.

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

*Dapar fosfat, Campuran pelarut,* dan *Larutan resolusi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Rifampisin*.

*Fase gerak* Buat campuran air-*asetonitril P*-*Dapar fosfat-asam sitrat 1,0 M-natrium perklorat 0,5 M* (500:360:100:20:20), saring melalui penyaring dengan porositas 0,7 µm atau lebih kecil, dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Pengencer* Buat campuran *asetonitril P*- air (1:1).

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Rifampisin BPFI* larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml. Jika perlu sonikasi selama lebih kurang 30 detik sampai larut. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur aktinik rendah 50-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.*[Catatan Gunakan larutan dalam waktu 1 jam]*.

*Larutan uji* Pipet 5 ml suspensi yang dicampur segar dan bebas gelembung udara ke dalam labu tentukur aktinik rendah 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur aktinik rendah 50-ml encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>; kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*; rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*; waktu retensi relatif rifampisin kuinon dan rifampisin berturut-turut adalah lebih kurang 0,6 dan 1,0 dan resolusi, *R*, antara puncak rifampisin kuinon dan rifampisin tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, rifampisin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, dalam suspensi oral yang digunakan dengan rumus :

$$1000C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Rifampisin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku* dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam botol kaca atau botol plastik tertutup rapat tidak tembus cahaya, dengan penutup tidak mudah dibuka anak. Simpan pada suhu ruang terkendali. ▪

***Tambahan Monografi:***

## ▪RIFAMPICINI ET ISONIAZIDI CAPSULAE

**Kapsul Rifampisin dan Isoniazid**

Kapsul Rifampisin dan Isoniazid mengandung, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 130,0% $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, dan mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% $C_6H_7N_3O$ dari jumlah yang tertera pada etiket. *[Catatan Jika Kapsul Rifampisin dan Isoniazida dituliskan dalam resep tanpa keterangan jumlah Rifampisin dan Isoniazid, maka sediaan mengandung 300 mg rifampisin dan 150 mg isoniazid].*

**Baku pembanding** *Rifampisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan; lakukan *Penetapan Susut Pengeringan* <1121> pada sebagian zat, saat akan digunakan. Hindari paparan oksigen. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan di tempat dingin; *Isoniazid BPFI* keringkan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

**Identifikasi**

A. Lakukan *Uji Identifikasi Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

*Larutan uji* Masukkan sejumlah isi kapsul setara dengan lebih kurang 120 mg rifampisin ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 20 ml *metanol P* dan kocok beberapa menit. Saring suspensi melalui penyaring dengan porositas 1 µm atau lebih kecil, buang beberapa ml filtrat pertama. Encerkan filtrat dengan *aseton P* volume sama dan campur.

*Larutan baku* Larutkan sejumlah *Rifampisin BPFI* dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 6 mg per ml. Tambahkan *aseton P* volume sama dan campur. Larutkan sejumlah *Isoniazid BPFI* dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per ml. Tambahkan *aseton P* volume sama dan campur.

*Volume penotolan* : 2 µl.

*Fase gerak* Buat campuran *aseton P-asam asetat glasial P* ( 100 : 1 ).

B. Waktu retensi puncak utama rifampisin dan isoniazid dalam kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

**Disolusi** < 1231 >

*Media disolusi*: 900 ml *asam klorida 0,1 N*.

*Alat tipe 1*: 100 rpm.

*Waktu*: 45 menit.

Lakukan penetapan jumlah $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ yang terlarut dengan metode sebagai berikut.

*Dapar fosfat* Larutkan 15,3 g *kalium fosfat dibasa P* dan 80,0 g *kalium fosfat monobasa P* dalam lebih kurang 500 ml air, diencerkan dengan air hingga 1000 ml.

*Larutan baku isoniazid* Timbang saksama lebih kurang 66 mg *Isoniazid BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dan encerkan dengan *asam klorida 0,1 N* sampai tanda.

*Larutan baku persediaan* Timbang saksama lebih kurang 66 mg *Rifampisin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml, larutkan dalam 10 ml *asam klorida 0,1 N* dan campur. Tambahkan 50,0 ml *Larutan baku isoniazid* encerkan dengan *asam klorida 0,1 N* sampai tanda. *[Catatan Siapkan larutan segera sebelum penetapan, dan tempatkan dalam tangas disolusi pada awal penetapan].*

*Larutan baku* Pada akhir penetapan, pipet 5 ml alikuot *Larutan baku persediaan* dan 10 ml *Dapar fosfat* ke dalam labu tentukur 50-ml. Encerkan dengan air sampai tanda. *[Catatan Jika mungkin larutan segera dianalisis, jika tidak dalam waktu 3 jam setelah pengenceran akhir].*

*Larutan uji* Pada akhir penetapan, pipet 25 ml alikuot dan saring, buang 10 ml filtrat pertama. Biarkan dingin selama lebih kurang 10 menit, dan pipet 5 ml filtrat dan 10 ml *Dapar fosfat* ke dalam labu tentukur 50-ml. Encerkan dengan air sampai tanda. *[Catatan Jika mungkin larutan segera dianalisis, jika tidak dalam waktu 3 jam setelah pengenceran akhir].*

Lakukan penetapan jumlah rifampisin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, yang terlarut dengan mengukur *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 475 nm.

Lakukan penetapan jumlah isoniazid ($C_6H_7N_3O$) yang terlarut dengan menggunakan metode berikut.

*Fase gerak* Buat campuran air-*Dapar fosfat-metanol P* (850:100:50), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,0 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L1*, ukuran partikel 10 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak isoniazid.

*Toleransi* Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) rifampisin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, dan tidak kurang dari 80% (Q) isoniazid, $C_6H_7N_3O$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Susut pengeringan** <1121> Tidak lebih dari 3,0%, lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler dalam hampa udara, pada suhu 60° selama 3 jam menggunakan lebih kurang 100 mg isi kapsul.

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

*Dapar fosfat* Larutkan 1,4 g *natrium fosfat dibasa P* dalam 1 liter air, atur pH hingga 6,8 dengan penambahan *asam fosfat P.*

*Larutan A* Buat campuran *asetonitril P-Dapar fosfat* (4:96), saring dan awaudarakan.

*Larutan B* Buat campuran *asetonitril P-Dapar fosfat* (55:45) saring dan awaudarakan.

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

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Rifampisin BPFI* dan *Isoniazid BPFI* dalam campuran *Dapar fosfat* dan *metanol P* (96:4) hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,16 dan 0,08 mg per ml. *[Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 10 menit].*

*Larutan uji* Timbang saksama isi tidak kurang dari 10 kapsul. Timbang saksama sejumlah isi kapsul yang setara dengan lebih kurang 8 mg isoniazid, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml dan tambahkan lebih kurang 90 ml *Dapar fosfat.* Sonikasi selama lebih kurang 10 menit, biarkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Dapar fosfat* sampai tanda. *[Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 2 jam].*

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 238 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm yang dideaktivasi dengan basa. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi dengan program sebagai berikut :

| Waktu (menit) | Larutan A(%) | Larutan B(%) | Elusi |
|---|---|---|---|
| 0 | 100 | 0 | Kesetimbangan |
| 0-5 | 100 | 0 | isokratik |
| 5-6 | 100→0 | 0→100 | gradien linier |
| 6-15 | 0 | 100 | isokratik |

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur;* waktu retensi relatif rifampisin dan isoniazid berturut-turut lebih kurang 2,6 dan 1,0; efisiensi kolom rifampisin dan isoniazid berturut-turut tidak kurang dari 50.000 dan 6.000 lempeng teoritik, faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg rifampisin ($C_{43}H_{58}N_4O_{12}$) dan isoniazid ($C_6H_7N_3O$), dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus :

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

*C* adalah kadar *Rifampisin BPFI* atau *Isoniazid BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku;* $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, dan hindari paparan panas yang berlebihan. ■

***Tambahan monografi:***

## ▪RIFAMPICINI, ISONIAZIDI ET PYRAZINAMIDI COMPRESSI

**Tablet Rifampisin, Isoniazid dan Pirazinamida.**

Tablet Rifampisin, Isoniazid dan Pirazinamida mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110% $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, $C_6H_7N_3O$, dan $C_5H_5N_3O$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Isoniazid BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Pirazinamida BPFI;* lakukan pengeringan diatas *silika gel P* selama 18 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.
*Rifampisin BPFI*; tidak boleh dikeringkan; lakukan *Penetapan Susut Pengeringan* <1121> pada sebagian zat, saat akan digunakan. Hindari paparan oksigen. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan di tempat dingin.

**Identifikasi**

*A.* Lakukan uji identifikasi seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 120 mg rifampisin masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 20 ml *metanol P* dan kocok beberapa menit. Saring suspensi melalui penyaring dengan porositas 1 µm atau lebih kecil, buang beberapa ml filtrat pertama. Encerkan filtrat dengan *aseton P* dalam volume yang sama, campur.

*Larutan baku* Larutkan sejumlah *Rifampisin BPFI* dalam *metanol P* hingga kadar 6 mg per ml. Tambahkan *aseton P* dalam volume yang sama, campur. Larutkan sejumlah *Isoniazida BPFI* dalam *metanol P* hingga kadar 2,5 mg per ml. Tambahkan *aseton P* dalam jumlah yang sama, campur. Larutkan sejumlah *Pirazinamida BPFI* dalam *metanol P* hingga kadar 15 mg per ml. Tambahkan *aseton P* dalam volume sama.

*Volume Penotolan* 2 µl.

*Fase gerak* Buat campuran *aseton P - asam asetat glasial P* (100:1).

B. Waktu retensi puncak utama rifampisin, isoniazid dan pirazinamida pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar.*

**Disolusi** < 1231>

*Media disolusi :* 900 ml *cairan lambung buatan LP* tanpa pepsin.

*Alat tipe* 1: 100 rpm.

*Waktu:* 30 menit.

Tentukan jumlah $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ yang terlarut dengan metode sebagai berikut:

*Larutan baku persediaan* Buat larutan *Isoniazid BPFI* dan *Pirazinamida BPFI* dalam *Media disolusi* dengan kadar berturut-turut lebih kurang 0,22 mg dan 1,3 mg per ml. Gunakan larutan ini pada hari yang sama.

*Larutan baku antara* Timbang saksama lebih kurang 27 mg *Rifampisin BPFI,* masukan ke dalam labu tentukur 200-ml, tambahkan 50,0 ml *Larutan baku persediaan*, dan goyang sampai larut. Encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Masukkan labu ke dalam tangas disolusi segera sebelum dilakukan disolusi tablet. Angkat labu dari tangas bersamaan dengan dilakukannya pengambilan larutan.

*Larutan baku* Pipet 10 ml *Larutan baku antara* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda.

*Prosedur* Pipet 10 ml filtrat larutan uji kedalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Media disolusi* sampai tanda. Berturut-turut ukur serapan pada panjang gelombang 475 nm dari larutan uji dan *Larutan baku.* Gunakan *Media disolusi* sebagai blangko. Hitung jumlah, dalam mg, rifampisin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, yang terlarut dengan rumus:

$$4500C\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Rifampisin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku;* $A_U$ dan $A_S$ berturut-turut adalah serapan *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

*Toleransi* Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Tentukan jumlah $C_6H_7N_3O$ dan $C_5H_5N_3O$ yang terlarut dengan metode berikut.

*Fase gerak* Buat campuran air-*kalium fosfat monobasa 1 M*-asetonitril *P* (860:100:40). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografl* <931>.

*Larutan kesesuaian sistem* Buat larutan *asam isonikotinat P* dengan kadar lebih kurang 0,125 mg per ml dalam *Media disolusi.* Pipet 10 ml larutan dan 4,0 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 100-ml yang berisi 15 ml *kalium fosfat dibasa 1 M* dan 30 ml *Fase gerak.* Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

*Larutan baku* Pipet 15 ml *Larutan baku antara* ke dalam labu tentukur 100-ml yang berisi 15 ml *kalium fosfat dibasa 1 M* dan 30 ml *Fase gerak.* Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Gunakan larutan dalam waktu 20 jam.

*Larutan uji* Ambil 60 ml larutan uji, saring, buang 20 ml filtrat pertama. Sentrifuga filtrat selama 5 menit. Pipet 15 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml yang berisi 15 ml *kalium fosfat dibasa 1 M* dan 30 ml *Fase gerak.* Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Gunakan larutan dalam waktu 20 jam.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromotograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 4,6 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L44.* Laju alir lebih kurang 1 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur;* waktu retensi relatif asam isonikotinat, pirazinamida dan isoniazid berturut-turut adalah lebih kurang 0,7 ; 1,0 dan 1,8 dan resolusi, *R,* antara puncak asam isonikotinat dan pirazinamida tidak kurang dari 2,5 dan antara pirazinamida dan isoniazid tidak kurang dari 4,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam respons puncak seperti tertera pada *Prosedur.* Simpangan baku relatif respons pirazinamida dan isoniazid pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,5%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, isoniazid, $C_6H_7N_3O$, yang terlarut dengan rumus:

$$6000C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Isoniazid BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku;* $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak isoniazid dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

Hitung jumlah dalam mg, pirazinamida, $C_5H_5N_3O$, yang terlarut dengan rumus yang sama, menggunakan *Pirazinamida BPFI* sebagai pengganti *Isoniazida BPFI*, dan pirazinamida sebagai pengganti isoniazid.

*Toleransi* Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_6H_7N_3O$ dan tidak kurang dari 75% (Q) $C_5H_5N_3O$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

**Susut pengeringan** <1121> Tidak lebih dari 3,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler dalam hampa udara, pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg serbuk tablet.

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

*Dapar fosfat* Larutkan 1,4 g *kalium fosfat dibasa P* dalam 1 liter air, atur pH hingga 6,8 dengan penambahan *asam fosfat P.*

*Larutan A* Buat campuran *Dapar fosfat-asetonitril P* (96:4) saring dan awaudarakan.

*Larutan B* Buat campuran *Dapar fosfat-asetonitril P (45:55)* saring dan awaudarakan.

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

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Rifampisin BPFI, Isoniazid BPFI* dan *Pirazinamida BPFI* larutkan dalam campuran *Dapar fosfat* dan *metanol P* (96:4) hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,16; 0,08 dan 0,43 mg per ml. *[Catatan Gunakan larutan dalam 10 menit].*

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara lebih kurang 8 mg isoniazid, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml dan tambahkan lebih kurang 90 ml *Dapar fosfat.* Sonikasi selama lebih kurang 10 menit, biarkan mencapai keseimbangan pada suhu ruang, encerkan dengan *Dapar fosfat* sampai tanda. *[Catatan Gunakan larutan dalam waktu 2 jam].*

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931> Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 238 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm yang dideaktivasi dengan basa. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi yang diprogram seperti tabel berikut:

| Waktu (menit) | Larutan A (%) | Larutan B (%) | Elusi |
|---|---|---|---|
| 0 | 100 | 0 | Keseimbangan |
| 0-5 | 100 | 0 | Isokratik |
| 5-6 | 100→0 | 0→100 | Gradien linier |
| 6-15 | 0 | 100 | Isokratik |

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur;* waktu retensi relatif rifampisin, isoniazid dan pirazinamida berturut-turut adalah lebih kurang 1,8; 0,7 dan 1,0 dan resolusi, *R,* antara puncak isoniazid dan pirazinamida tidak kurang dari 4; efisiensi kolom untuk rifampisin, isoniazid dan pirazinamida berturut-turut tidak kurang dari 50.000, 6.000 dan 10.000 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, rifampisin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$; isoniazid, $C_6H_7N_3O$ dan pirazinamida, $C_5H_5N_3O$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

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

*C* adalah kadar *Rifampisin BPFI,* dalam mg per ml yang dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, atau *Isoniazid BPFI* atau *Pirazinamida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku;* $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

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

***Tambahan monografi:***

## RIFAMPICINI, ISONIAZIDI, PYRAZINAMIDI, ET ETAMBUTOLI HYDROCHLORIDI COMPRESSI

**Tablet Rifampisin, Isoniazid, Pirazinamida dan Etambutol Hidroklorida**

Tablet Rifampisin, Isoniazid, Pirazinamida dan Etambutol Hidroklorida mengandung rifampisin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, isoniazid, $C_6H_7N_3O$, pirazinamida, $C_5H_5N_3O$ dan etambutol hidroklorida, $C_{10}H_{24}N_2O_2.2HCl$ tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 110% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Etambutol Hidroklorida BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Isoniazid BPFI;* lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 4 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Pirazinamida BPFI;* lakukan pengeringan diatas *silika gel P* selama 18 jam sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat. *Rifampisin BPFI;* tidak boleh dikeringkan, lakukan penetapan susut pengeringan pada sebagian zat yang terpisah, saat akan digunakan. Hindari kontak dengan udara. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. Simpan ditempat yang dingin.

**Identifikasi**

A. Waktu retensi puncak utama rifampisin, isoniazid, dan pirazinamida pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan Kadar Rifampisin, Isoniazid* dan *Pirazinamida.*

B. Waktu retensi puncak utama etambutol *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan Kadar Etambutol Hidroklorida.*

**Disolusi** < 1231>

*Dapar natrium fosfat 10 mM pH 6,8* Larutkan 7 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dalam 5 liter air, atur pH hingga 6,8 dengan penambahan *asam fosfat P.*

*Media disolusi:* 900 ml *dapar natrium fosfat 10 mM pH 6,8.*

*Alat tipe 2:* 100 rpm.

*Waktu:* 45 menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah rifampisin $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, isoniazid $C_6H_7N_3O$, pirazinamida $C_5H_5N_3O$ dan etambutol hidroklorida $C_{10}H_{24}N_2O_2$. 2HCl yang terlarut menggunakan filtrat *Larutan uji* dan menggunakan prosedur seperti yang tertera pada *Penetapan Kadar Rifampisin, Isoniazid* dan *Pirazinamida,* dan *Penetapan Kadar Etambutol Hidroklorida.*

*Toleransi* Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, $C_6H_7N_3O$, $C_5H_5N_3O$ dan $C_{10}H_{24}N_2O_2$. 2HCl dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Susut pengeringan** <1121> Tidak lebih dari 3%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler dalam hampa udara, pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan lebih kurang 100 mg serbuk tablet.

**Penetapan kadar rifampisin, isoniazid dan pirazinamida** Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Dapar fosfat* Larutkan 1,4 g natrium fosfat dibasa anhidrat dalam 1 liter air, atur pH hingga 6,8 dengan penambahan *asam fosfat P.*

*Larutan A* Buat campuran *Dapar fosfat* dan *asetonitril P* (96:4), saring dan awaudarakan.

*Larutan B* Buat campuran *asetonitril P* dan *Dapar fosfat (55:45),* saring dan awaudarakan.

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

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Rjfampisin BPFI, Isoniazid BPFI* dan *Pirazinamida BPFI,* larutkan dalam campuran *Dapar fosfat* dan *metanol P* (96:4) hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,16; 0,08 dan 0,43 mg per ml.

*[Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 10 menit].*

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dan 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 8 mg isoniazid, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml dan tambahkan lebih kurang 90 ml *Dapar fosfat.* Sonikasi selama lebih kurang 10 menit, biarkan mencapai kesetimbangan pada suhu ruang, encerkan dengan *Dapar fosfat* sampai tanda. *[Catatan Gunakan larutan ini dalam waktu 2 jam].*

*Sistem Kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931> Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 238 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dideaktivasi dengan basa dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan *Kromatografi* dengan program seperti tabel berikut:

| Waktu (menit) | Larutan A (%) | LarutanB (%) | Elusi |
|---|---|---|---|
| 0 | 100 | 0 | kesetimbangan |
| 0-5 | 100 | 0 | isokratik |
| 5-6 | 100→0 | 0→100 | gradien linier |
| 6-15 | 0 | 100 | isokratik |

Lakukan Kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur;* waktu retensi relatif rifampisin, isoniazid dan pirazinamida berturut-turut adalah lebih kurang 1,8; 0,7 dan 1,0; dan resolusi, *R*, antara puncak isoniazid dan pirazinamida tidak kurang dari 4; efisiensi kolom untuk rifampisin, isoniazid dan pirazinamida berturut-turut adalah tidak kurang dari 50.000, 6000 dan 10.000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl). *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, rifampisin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, isoniazid, $C_6H_7N_3O$ dan pirazinamida, $C_5H_5N_3O_2$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

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

$C$ adalah kadar baku pembanding dalam mg per ml *Larutan baku*; $r_U$ dan $r_s$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan baku* dan *Larutan uji.*

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

*Pengencer* Larutkan 1,4 g *natrium fosfat dibasa anhidrat P* dalam 1 liter air, atur pH hingga 6,8 dengan penambahan *asam fosfat P.*

*Larutan dapar* Campur 1,0 ml *trietilamina P* dan 1 liter air, atur pH hingga 7,0 dengan penambahan *asam fosfat P.*

*Fase gerak* Buat campuran *asetonitril P* dan *Larutan dapar* (50:50), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* sesuai yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Etambutol Hidroklorida BPFI,* larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 30 mg etambutol hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 90 ml *Pengencer.* Sonikasi selama lebih kurang 10 menit, biarkan mencapai kesetimbangan pada suhu ruang, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring, buang 10 ml filtrat pertama.

*Sistem Kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 200 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L10* dideaktivasi dengan basa, ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku,* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur;* faktor ikutan tidak lebih dari 3; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µl). *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, etambutol hidroklorida, $C_{10}H_{24}N_2O_2.2HCl$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

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

*C* dalah kadar *Etambutol Hidroklorida BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku;* $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

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

***Perubahan monografi:***

## SALES PERORALES AD REHYDRATIONEM
### Garam Oralit

Garam Oralit adalah campuran kering dari natrium klorida, kalium klorida, natrium bikarbonat dan dekstrosa (anhidrat). Sebagai alternatif dapat digunakan natrium sitrat (anhidrat atau dihidrat) untuk menggantikan natrium bikarbonat. Sebagai pengganti dekstrosa anhidrat dapat digunakan dekstrosa monohidrat. Natrium bikarbonat atau natrium sitrat dikemas terpisah. Garam oralit mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% jumlah ekivalen natrium $Na^+$, kalium $K^+$, klorida $Cl^-$ dan bikarbonat $HCO_3^-$ atau sitrat $C_6H_5O_7^{-3}$ dihitung dari jumlah natrium klorida, kalium klorida dan natrium bikarbonat atau natrium sitrat (anhidrat atau dihidrat) yang tertera pada etiket. Mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dekstrosa anhidrat $C_6H_{12}O_6$ atau dekstrosa monohidrat $C_6H_{12}O_6.H_2O$ dari jumlah yang tertera pada etiket. Dapat mengandung penambah rasa yang sesuai.

**Identifikasi**

A. Larutan menunjukkan reaksi nyala untuk *Natrium* dan *Kalium* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

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

C. Bila mengandung natrium bikarbonat, melarut membentuk gelembung dan gas yang diperoleh menunjukkan reaksi *Bikarbonat* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

D. Bila mengandung *Natrium Sitrat* menunjukkan reaksi *Sitrat* seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>: gunakan 3 tetes hingga 5 tetes larutan yang dikonstitusikan seperti yang tertera pada etiket dan 20 ml campuran *piridina P* dan *anhidrida asetat P.*

E. Bila mengandung dekstrosa: Tambahkan beberapa tetes larutan yang dikonstitusikan seperti yang tertera pada etiket pada 5 ml *tembaga (II) tartrat alkalis LP* panas: terbentuk endapan merah tembaga (II) oksida (menunjukkan adanya dekstrosa).

F. Bila dipanaskan serbuk akan meleleh, mengembang dan gosong, menimbulkan bau gula terbakar.

**pH** <1071> Antara 7,0 dan 8,8; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dikonstitusikan seperti yang tertera pada etiket.

**Susut pengeringan** <1121> Tidak lebih dari 1,0%; lakukan pengeringan pada suhu 50° hingga bobot tetap.

**Isi minimum** <861> Dengan persyaratan sebagai berikut: Bobot bersih rata-rata isi dari 10 wadah tidak kurang dari jumlah yang tertera pada etiket dan bobot bersih isi dari 10 wadah masing-masing tidak kurang dari 95% dan tidak lebih dari 105% dari jumlah yang tertera pada etiket. Jika tidak lebih dari satu wadah yang bobot bersih isi kurang dari 95% tapi tidak kurang dari 90% atau lebih dari 105%, tetapi tidak lebih dari 110% dari jumlah yang tertera pada etiket, lakukan penetapan bobot bersih isi dari 20 wadah tambahan. Bobot bersih rata-rata dari 30 wadah tidak kurang dari jumlah yang tertera pada etiket dan tidak lebih dari satu wadah yang bobot bersihnya kurang dari 95% tapi tidak kurang dari 90% atau lebih dari 105% tetapi tidak lebih dari 110% dari jumlah yang tertera pada etiket.

*[Catatan Dalam melakukan penetapan kadar natrium dan kalium, klorida, bikarbonat dan sitrat dihitung dari jumlah total natrium klorida, kalium klorida, natrium bikarbonat atau natrium sitrat yang tertera pada etiket setara dengan jumlah ekivalen natrium $Na^+$, kalium $K^+$, klorida $Cl^-$ dan bikarbonat $HCO_3^-$ [atau sitrat $C_6H_5O_7^{-3}$]. [Lihat Tabel].*

| | mg ekivalen dari masing-masing gram komponen | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Komponen | $Na^+$ | $K^+$ | $Cl^-$ | $HCO_3^-$ | $C_6H_5O_7^{-3}$ |
| Natrium klorida | 393,4 | - | 606,6 | - | - |
| Kalium klorida | - | 524,4 | 475,6 | - | - |
| Natrium bikarbonat | 273,6 | - | - | 726,4 | - |
| Natrium sitrat anhidrat | 267,2 | - | - | - | 732,8 |
| Natrium sitrat dihidrat | 234,5 | - | - | - | 643,0 |

**Penetapan kadar dekstrosa**

*Larutan persediaan* Masukkan isi dari satu atau lebih wadah dosis satuan garam oralit atau timbang saksama sejumlah isi dari satu wadah satuan ganda, setara dengan lebih kurang 20 g dekstrosa dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

*Larutan uji* Masukkan 50,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 0,2 ml *amonium hidroksida 6 N,* encerkan dengan air sampai tanda. *[Catatan Simpan larutan persediaan untuk penetapan kadar natrium dan kalium, penetapan kadar klorida, bikarbonat dan sitrat].*

*Prosedur* Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Penetapan Rotasi Optik* <1081>. Ukur rotasi sudut dalam tabung polarimeter yang sesuai pada 25°. Hitung jumlah dalam g, dekstrosa anhidrat, $C_6H_{12}O_6$ dalam wadah dosis satuan atau wadah yang digunakan atau dalam serbuk yang diambil dari wadah satuan ganda dengan rumus:

$$\left(\frac{200}{52,7}\right)\left(\frac{a}{l}\right)$$

*52,7* adalah rotasi jenis dekstrosa anhidrat; *a* adalah rotasi dari hasil pengamatan yang telah dikoreksi, dalam derajat dan *l* adalah panjang tabung polarimeter, dalam dm. Jika yang dipakai dekstrosa monohidrat, hitung jumlah dekstrosa monohidrat $C_6H_{12}O_6.H_2O$ dengan rumus yang sama, dengan mengganti nilai rotasi jenis untuk dekstrosa monohidrat menjadi 47,9.

**Penetapan kadar natrium dan kalium**

*Larutan persediaan natrium* Timbang saksama 14,61 g *natrium klorida P* yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam. Masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan air sampai tanda.

*Larutan persediaan kalium* Timbang saksama 18,64 g *kalium klorida P* yang sebelumnya telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam. Masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan air sampai tanda.

*Larutan litium encer* Masukkan 1,04 g *litium nitrat P* ke dalam labu tentukur 1000-ml, tambahkan surfaktan nonionik yang sesuai, kemudian tambahkan air sampai tanda.

*Larutan baku* Masukkan 5,0 ml *Larutan persediaan natrium* dan 5,0 ml *Larutan persediaan kalium* ke dalam labu tentukur 500-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Masukkan 5,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Larutan litium encer* sampai tanda. Tiap ml larutan ini mengandung 11,50 µg natrium, $Na^+$ dan 19,55 µg kalium, $K^+$.

*Larutan uji 1* Ukur saksama sejumlah volume sisa *Larutan persediaan* untuk *Penetapan kadar dekstrosa,* jika perlu encerkan dengan air hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,23 mg natrium, $Na^+$ per ml. Masukkan 5,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Larutan litium encer* sampai tanda.

*Larutan uji 2* Ukur saksama sejumlah volume sisa *Larutan persediaan* untuk *Penetapan kadar dekstrosa,* jika perlu encerkan dengan air hingga diperoleh kadar lebih kurang 0,39 mg kalium, $K^+$ per ml. Masukkan 5,0 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Larutan litium encer* sampai tanda.

*Prosedur* Gunakan fotometer nyala yang sesuai, atur hingga pembacaan nol dengan *Larutan litium encer*, ukur bersamaan emisi nyala natrium *Larutan baku* dan *Larutan uji 1* pada panjang gelombang emisi maksimum lebih kurang 589 nm. Hitung jumlah dalam mg $Na^+$ dalam wadah dosis satuan, atau wadah yang digunakan atau dalam serbuk dari wadah satuan ganda dengan rumus:

$$0,23\left(\frac{L_{Na}}{D_{Na}}\right)\left(\frac{R_{U,Na}}{R_{S,Na}}\right)$$

$L_{Na}$ adalah jumlah, dalam mg natrium, $Na^+$ dalam wadah dosis satuan atau dalam serbuk dari wadah satuan ganda, dihitung dari jumlah natrium klorida dan natrium bikarbonat (atau natrium sitrat) yang tertera pada etiket; $D_{Na}$ adalah kadar natrium dalam mg per ml *Larutan uji 1,* berdasarkan volume dari sisa *Larutan persediaan* untuk *Penetapan kadar dekstrosa* yang digunakan dan faktor pengenceran; $R_{U,Na}$ dan $R_{S,Na}$ berturut-turut adalah emisi nyala natrium dari *Larutan uji 1* dan *Larutan baku.*

Dengan cara yang sama ukur emisi nyala kalium dari *Larutan baku* dan *Larutan uji 2* pada panjang gelombang emisi maksimum lebih kurang 766 nm. Hitung jumlah $K^+$ dalam mg dalam wadah dosis satuan atau wadah yang digunakan atau dalam serbuk yang diambil dari wadah satuan ganda dengan rumus:

$$0,391\left(\frac{L_K}{D_K}\right)\left(\frac{R_{U,K}}{R_{S,K}}\right)$$

$L_K$ adalah jumlah, dalam mg kalium, $K^+$ dalam wadah dosis satuan, wadah yang digunakan atau dalam serbuk yang diambil dari wadah satuan ganda, dihitung dari jumlah kalium klorida yang tertera pada etiket; $D_K$ adalah kadar kalium dalam mg per ml *Larutan uji 2,* berdasarkan volume dari sisa *Larutan persediaan* untuk *Penetapan kadar dekstrosa* yang digunakan dan faktor pengenceran; $R_{U,K}$ dan $R_{S,K}$ berturut-turut adalah emisi nyala kalium dari *Larutan uji 2* dan *Larutan baku.*

**Penetapan kadar klorida** Ukur saksama sejumlah volume sisa *Larutan persediaan* untuk *Penetapan kadar dekstrosa* setara dengan lebih kurang 55 mg klorida ($Cl^-$), masukkan ke dalam wadah yang sesuai. Titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV* hingga terbentuk endapan perak klorida dan larutan berwarna merah muda pucat dengan menggunakan *kalium kromat LP* sebagai indikator. Hitung jumlah dalam mg, $Cl^-$ dalam wadah dosis satuan,

*T* adalah volume dalam ml *perak nitrat 0,1 N* yang dibutuhkan; *V* adalah volume dalam ml *Larutan persediaan* yang digunakan.

**Penetapan kadar bikarbonat** (jika ada). Ukur saksama sejumlah volume *Larutan persediaan* untuk *Penetapan kadar dekstrosa* setara dengan lebih kurang 100 mg bikarbonat, $HCO_3^-$ masukkan ke dalam gelas piala yang sesuai, tambahkan 25 ml air dan 3 tetes *jingga metil LP*, titrasi dengan *asam klorida 0,1 N LV*. Hitung jumlah dalam mg, $HCO_3^-$ dalam wadah dosis satuan, wadah yang digunakan atau dalam serbuk dari wadah satuan ganda dengan rumus:

$$610{,}2\left(\frac{T}{V}\right)$$

*T* adalah volume dalam ml *asam klorida 0,1 N* yang dibutuhkan; *V* adalah volume dalam ml *Larutan persediaan* yang digunakan.

**Penetapan kadar sitrat** (jika ada) Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Fase gerak* Larutkan 20 g *amonium sulfat P* dalam campuran air–*asetonitril P* (980:20). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah natrium sitrat yang telah dikeringkan pada suhu 180° selama 18 jam, larutkan dalam air hingga kadar natrium sitrat anhidrat lebih kurang 2,5 mg per ml.

*Larutan uji* Ukur saksama sejumlah volume *Larutan persediaan* untuk *Penetapan kadar dekstrosa* setara dengan lebih kurang 180 mg sitrat, $C_6H_5O_7^{-3}$, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan air sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 4,8 mm x 20 cm berisi bahan pengisi *L8*, laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi puncak sitrat lebih kurang 3 menit, efisiensi kolom tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis, faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. *[Catatan Kondisikan kolom beberapa jam sebelum digunakan dengan melakukan serangkaian suntikan larutan baku. Jika faktor ikutan lebih dari 2, kondisikan kolom beberapa jam dengan laju alir lebih kurang 0,5 ml per menit dengan menambahkan 1 g natrium sitrat P pada tiap 1000 ml Fase gerak. Kemudian cuci kolom dengan Fase gerak selama beberapa menit sebelum digunakan].*

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, sitrat, $C_6H_5O_7^{3-}$, dalam wadah dosis satuan, atau wadah yang digunakan atau dalam serbuk dari wadah satuan ganda dengan rumus:

$$\left(\frac{189{,}12}{258{,}07}\right)\left(10.000\frac{C}{V}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*189,12* dan *258,07* berturut-turut adalah bobot molekul sitrat, $C_6H_5O_7^{-3}$ dan natrium sitrat anhidrat; *C* adalah kadar natrium sitrat anhidrat, dalam mg per ml *Larutan baku; V* adalah volume dalam ml, dari *Larutan persediaan* yang digunakan untuk membuat *Larutan baku*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak sitrat yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

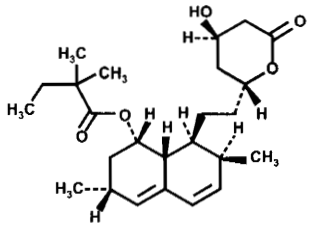
**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat, tidak lebih dari 30°. Natrium bikarbonat atau natrium sitrat dapat dipisahkan dari campuran dan dikemas dalam wadah terpisah dalam satu kemasan.

**Penandaan** Mencantumkan nama dan jumlah dalam g setiap komponen dalam wadah dosis satuan atau jumlah dalam g garam dalam wadah satuan ganda, serta berat bersih setiap wadah dan petunjuk untuk konstitusi. Sisa larutan tidak digunakan setelah 24 jam dari konstitusi. Pada etiket kemasan pouches dosis tunggal, mencantumkan tidak dibuka sampai waktu digunakan. ▪

***Tambahan monografi:***

▪ **SIMVASTATINUM**

**Simvastatin**



*Asam 2,2-dimetilbutirat, 8 ester dengan (4R,6R)-6-2-[(1S,2S,6R,8S,8aR)-1,2,6,7,8,8a-heksahidro-8-hidroksi-2,6-dimetil-1-naftil]etil] tetrahidro-4-hidroksi-2H-piran-2-on.* [79902-63-9]

$C_{25}H_{38}O_5$ BM 418,57

Simvastatin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{25}H_{38}O_5$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Dapat mengandung anti oksidan yang sesuai.

**Pemerian** Serbuk putih sampai hampir putih.

**Kelarutan** Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam kloroform, metanol dan etanol; agak sukar larut dalam propilen glikol; sangat sukar larut dalam n-heksan.

**Baku pembanding** *Simvastatin BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pembeku. *Lovastatin BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku dengan aliran nitrogen.

**Identifikasi**

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

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

**Rotasi jenis** <1081> Antara +285° dan +298°.

Lakukan penetapan menggunakan larutan 5 mg per ml dalam *asetonitril P.*

**Susut pengeringan** <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada 60° selama 3 jam.

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

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

**Kemurnian kromatografi** Tiap cemaran selain lovastatin dan epilovastatin tidak lebih dari 0,4%, cemaran total selain lovastatin dan epilovastatin tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Larutan simvastatin stabil selama 3 hari jika disimpan pada suhu $4^0$. Tanpa pendinginan, suntikkan segera setelah dibuat].*

*Fase gerak, Pengencer, Larutan uji* dan *Sistem kromatografi* lakukan seperti pada *Penetapan kadar.*

*Prosedur* Suntikkan lebih kurang 5µl *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur seluruh luas puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam simvastatin yang digunakan, dengan rumus

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

$r_i$ adalah luas puncak masing-masing cemaran dan $r_s$ adalah jumlah seluruh luas puncak.

**Penetapan kadar** Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Larutan simvastatin stabil selama 3 hari jika disimpan pada suhu $4^0$. Tanpa pendinginan, suntikkan segera setelah dibuat].*

*Asam fosfat encer* Masukkan 1 ml *asam fosfat P* ke dalam labu tentukur 1000-ml dan encerkan dengan air sampai tanda.

*Larutan A* Buat campuran *asetonitril P* dan *asam fosfat encer* (50:50).

*Larutan B* Masukkan 1 ml *asam fosfat P* ke dalam labu tentukur 1000-ml dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

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

*Larutan dapar* Buat larutan yang mengandung *kalium fosfat monobasa* 1,4 g per 1000 ml, atur pH hinggs 4,0 dengan penambahan *asam fosfat P* .

*Pengencer* Buat campuran *asetonitril P-Larutan dapar* (3:2).

*Larutan kesesuaian sistem* Timbang saksama sejumlah *Simvastatin BPFI* dan *Lovastatin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer,* hingga diperoleh larutan dengan kadar *Simvastatin BPFI* 1,5 mg per ml dan *Lovastatin BPFI* 0,015 mg per ml.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Simvastatin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga diperoleh kadar lebih kurang 1,5 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 75 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 238 nm dan kolom 4,6 mm x 33 cm berisi bahan pengisi *L1.* Laju aliran lebih kurang 3,0 ml per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

| Waktu (menit) | Larutan A (%) | Larutan B (%) | Elusi |
|---|---|---|---|
| 0 - 4,5 | 100 | 0 | isokratik |
| 4,5 – 4,6 | 100 → 95 | 0 → 5 | gradien linier |
| 4,6 – 8,0 | 95 → 25 | 5 → 75 | gradien linier |
| 8,0 - 11,5 | 25 | 75 | isokratik |
| 11,5 – 11,6 | 25 → 100 | 75 → 0 | gradien linier |
| 11,6 – 13 | 100 | 0 | kesetimbangan kembali |

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem,* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif lovastatin, simvastatin, berturut-turut adalah lebih kurang 0,60 dan 1,0; resolusi, *R*, antara simvastatin dan lovastatin lebih besar dari 3. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, simvastatin, $C_{25}H_{38}O_5$, dalam zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$VC\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*V* adalah volume dalam ml *Larutan uji, C* adalah kadar *Simvastatin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku; $r_U$* dan *$r_s$* berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup baik, simpan pada suhu antara $15^0$ dan $30^0$ atau dalam lemari pendingin. ▪

***Tambahan monografi***

## ▪SIMVASTATINI COMPRESSI
**Tablet Simvastatin**

Tablet Simvastatin mengandung simvastatin $C_{25}H_{38}O_5$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Simvastatin BPFI;* tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan, simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pembeku.

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

**Disolusi** <1231>

*Dapar pH 7,0* Larutkan 30 g *natrium dodesil sulfat P* dan *natrium fosfat 0,01M* yang dibuat dengan melarutkan 30 g *natrium dodesil sulfat P* dan 8,28 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 6000 ml air. Atur pH hingga 7,0 dengan penambahan larutan *natrium hidroksida 50%* (b/v).

*Media disolusi*:900 ml *Dapar pH 7,0.*

*Alat tipe 2*: 50 rpm.

*Waktu*: 30 menit.

*Mangan dioksida yang telah dicuci* Masukkan 10 g *mangan dioksida P* ke dalam wadah yang sesuai. Tambahkan 50 ml *Media disolusi*, kocok kuat-kuat selama 5 menit. Sentrifuga dan tuang beningan dan buang. Ulangi dua kali, pertama dengan *Media disolusi*, kemudian dengan air. Keringkan padatan pada suhu 100° selama 1 jam sebelum digunakan.

*Larutan uji* Masukkan filtrat larutan ke dalam tabung sentrifuga yang berisi *mangan dioksida yang telah dicuci* lebih kurang 10 mg per ml, dan campur. Biarkan campuran selama 30 menit sambil sekali-sekali dikocok, sentrifus dan gunakan beningan sebagai *Larutan uji.*

*Blangko* Lakukan seperti yang tertera pada *Larutan uji,* menggunakan *Media disolusi* .

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah $C_{25}H_{38}O_5$ yang terlarut dengan mengukur serapan *Larutan uji*, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi,* dan serapan larutan baku *Simvastatin BPFI* dalam media yang sama, berturut-turut pada panjang gelombang serapan maksimum dan minimum lebih kurang 247 nm dan 257 nm. Lakukan koreksi menggunakan blangko.

*Toleransi* Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) simvastatin, $C_{25}H_{38}O_5$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

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

*Pengencer* Tambahkan 3,0 ml *asam asetat glasial P* pada 900 ml air. Atur pH hingga 4,0 dengan penambahan *natrium hidroksida 5 N.* Encerkan dengan air hingga 1000 ml. Pada 200 ml larutan ini, tambahkan 800 ml *asetonitril P,* dan campur.

*Larutan dapar* Larutkan 3,9 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 900 ml air. Jika perlu atur pH hingga 4,5 dengan penambahan *natrium hidroksida P* 50% atau *asam fosfat 85%* encerkan dengan air hingga 1000 ml.

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

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

*Larutan uji* Masukkan 10 tablet ke dalam labu tentukur 250-ml. Tambahkan sedikit air (tidak lebih dari 10 ml), aduk hingga tablet hancur. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, sonikasi selama 15 menit, dinginkan hingga suhu ruang. Jika perlu encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Sentrifuga campuran, encerkan beningan dengan *Pengencer* hingga kadar simvastatin lebih kurang 0,1 mg per ml.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 238 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dan pertahankan suhu kolom pada 45°. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor kapasitas, *k'*, tidak kurang dari 3,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 4500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, simvastatin, $C_{25}H_{38}O_5$, dalam tiap tablet yang digunakan dengan rumus:

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

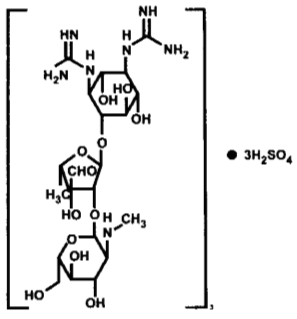
*L* adalah jumlah simvastatin dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; *D* adalah kadar simvastatin dalam mg per ml *Larutan uji*; *C* adalah kadar *Simvastatin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku;* $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak simvastatin *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat. ■

## STREPTOMYCINI SULFAS
## Streptomisin Sulfat

Judul terdahulu: *Streptomycini Sulfas Sterilis*

***Perubahan:***



■

*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) [3810-74-0]

$(C_{21}H_{39}N_7O_{12})_2.3H_2SO_4$ BM 1457,41

Streptomisin sulfat mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 650 dan tidak lebih dari 850 µg per mg streptomisin, $C_{21}H_{39}N_7O_{12}$.

**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 dari cahaya, di tempat dingin. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusikan seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

**Pemerian** Serbuk putih atau praktis putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau; 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.

**Identifikasi**

A. Larutkan 5 g *besi (III) klorida P* dalam 50 ml *asam klorida 0,1 N.* Pipet 2,5 ml larutan persediaan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *asam klorida 0,01 N* sampai tanda(*pereaksi besi*). Buat segera sebelum digunakan. Larutkan zat dalam air hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 1 mg per ml streptomisin, ke dalam 5 ml larutan, 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 klorida 1,2 N,* dan tambahkan 5 ml *pereaksi besi* : terjadi warna violet.

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

**pH** <1071> Antara 4,5 dan 7,0 lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung streptomisin 200 mg per ml.

**Susut pengeringan** <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler pada hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan 100 mg zat.

**Syarat lain** Jika pada etiket dinyatakan Streptomisin Sulfat Steril, harus memenuhi persyaratan *Sterilitas* dan *Endotoksin bakteri* seperti yang tertera pada *Streptomisin untuk Injeksi.* Jika pada etiket dinyatakan Streptomisin Sulfat akan digunakan untuk pembuatan sediaan injeksi, harus memenuhi persyaratan *Endotoksin bakteri* seperti yang tertera pada *Streptomisin untuk Injeksi.* Juga memenuhi syarat

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

*Fase gerak* Gunakan *natrium hidroksida 70 M*. Selama penggunaan, simpan dalam botol plastik yang dialiri dengan gas helium di atas permukaan cairan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang 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 uji* Timbang saksama lebih kurang 30 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Encerkan dengan air sampai tanda, sonikasi selama 1 menit . Pipet 10 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml kedua, encerkan dengan air sampai tanda.

*Larutan kesesuaian sistem* Panaskan lebih kurang 10 ml *Larutan baku* pada suhu 75° selama 1 jam. Biarkan hingga dingin.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. 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 *L48* dan kolom analisis 4 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L48*. 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*, ukur luas puncak seperti tertera pada *Prosedur;* waktu retensi relatif untuk hasil uraian utama 0,5 dan untuk streptomisin 1,0; resolusi, *R*, antara dua puncak tidak kurang dari 3. Lakukan kromatograf 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 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 luas puncak utama. Hitung jumlah dalam µg, streptomisin, $C_{21}H_{39}N_7O_{12}$, dalam tiap mg zat uji yang digunakan dengan rumus:

$$1000\left(\frac{CP}{W_U}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Streptomisin Sulfat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku; P* adalah kandungan streptomisin dalam µg per mg streptomisin $C_{21}H_{39}N_7O_{12}$ 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 *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. ▪

***Tambahan monografi:***

## ▪ STREPTOMYCINIUM PRO INJECTIONE
**Streptomisin untuk Injeksi**

Streptomisin untuk injeksi mengandung streptomisin sulfat setara dengan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 115,0% streptomisin, $C_{21}H_{39}N_7O_{12}$, dari jumlah yang tertera pada 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 dari cahaya, di tempat dingin. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusikan seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

**Identifikasi**

A. Larutkan 5 g *besi (III) klorida P* dalam 50 ml *asam klorida 0,1 N*. Tambahkan 2,5 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *asam klorida 0,01 N* sampai tanda (*pereaksi besi*). Buat segera sebelum digunakan. Larutkan zat dalam air hingga diperoleh larutan dengan kadar lebih kurang 1 mg per ml streptomisin. 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 klorida 1,2 N*, dan tambahkan 5 ml *pereaksi besi* : terjadi warna violet.

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

**Endotoksin bakteri** <201> Tidak lebih dari 0,25 unit Endotoksin FI per mg.

**pH** <1071> Antara 4,5 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung streptomisin 200 mg per ml.

**Sterilitas** <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti yang tertera pada *Uji sterilitas* dari produk yang diuji.

**Susut pengeringan** <1121> Tidak lebih dari 5,0%; lakukan pengeringan dalam botol bersumbat kapiler pada hampa udara dengan tekanan tidak lebih dari 5 mmHg pada suhu 60° selama 3 jam, menggunakan 100 mg zat.

**Syarat lain** Memenuhi syarat uji *Keseragaman sediaan* <911> dan *Penandaan* dalam *Injectiones*.

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

*Fase gerak, Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Streptomisin Sulfat*.

*Larutan uji 1* (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 2* (Bila etiket mencantumkan bobot zat dalam volume tertentu larutan terkonstitusi). Konstitusikan streptomisin untuk Injeksi dalam sejumlah air yang diukur 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.

*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, dengan rumus:

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

$L$ adalah jumlah dalam mg streptomisin ($C_{21}H_{39}N_7O_{12}$) yang tertera dalam etiket atau dalam volume larutan terkonstitusi yang digunakan; $D$ adalah kadar streptomisin dalam mg per ml *Larutan uji 1* atau *Larutan uji 2* berdasarkan jumlah yang tertera dalam etiket atau dalam volume terkonstitusi yang digunakan; $C$ adalah kadar *Streptomisin Sulfat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; P adalah kandungan streptomisin dalam µg per mg streptomisin, ($C_{21}H_{39}N_7O_{12}$), dalam *Streptomisin Sulfat BPFI*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak streptomisin yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah seperti yang tertera pada *Wadah untuk padatan steril* dalam *Injectiones*. ■

## TETRACYCLINI HYDROCHLORIDI CAPSULAE
## Kapsul Tetrasiklin Hidroklorida

***Perubahan:***

**Baku pembanding** *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. ▪Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya dan letakkan di tempat dingin. ▪ *4-Epianhidrotetrasiklin Hidroklorida BPFI;* lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam sebelum digunakan. ▪Zat yang dikeringkan bersifat higroskopis. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, di tempat yang dingin dan kering. ▪

***Perubahan:***

**Disolusi** <1231>

*Media disolusi*: 900 ml air.

*Alat tipe 2*: 75 rpm. Pertahankan jarak antara ujung dayung dan dasar wadah disolusi 45 ± 5 mm.

*Waktu*: 60 menit; ▪90 menit untuk kapsul 500 mg. ▪

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah $C_{22}H_{24}N_2O_8$.HCl yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi,* kemudian bandingkan dengan serapan larutan baku *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 276 nm.

*Toleransi* Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari ▪80%▪ (Q) $C_{22}H_{24}N_2O_8$.HCl dari jumlah yang tertera pada etiket; ▪90 menit untuk kapsul 500 mg. ▪

***Perubahan:***

**4-Epianhidrotetrasiklin** Tidak lebih dari 3,0%; lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Pelarut pengencer, Sistem kromatografi, Larutan uji* dan *Prosedur* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

*Larutan baku* Timbang saksama *4-Epianhidro tetrasiklin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Pelarut pengencer* hingga kadar lebih kurang 10 µg per ml.

*Prosedur* Menggunakan kromatogram *Larutan baku* dan *Larutan uji,* hitung persentase 4-Epianhidrotetrasiklin hidroklorida dalam kapsul yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{10C_E}{T}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

■$C_E$■ adalah kadar 4-*Epianhidrotetrasiklin Hidroklorida BPFI* dalam µg per ml *Larutan baku*; *T* adalah jumlah mg tetrasiklin hidroklorida dalam *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak 4-Epianhidrotetrasiklin yang diperoleh dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

## THIAMINI HYDROCHLORIDI COMPRESSI
**Tablet Tiamin Hidroklorida**
**Tablet Vitamin B1**

***Perubahan:***
**Baku pembanding** *Tiamin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan; tentukan kadar air secara titrimetri pada waktu akan digunakan. ■Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. ■

***Hilangkan persyaratan:***
**Waktu hancur** <1251>Tidak lebih dari 30 menit.

***Tambahan persyaratan:***
■ **Disolusi** <1231> *Prosedur untuk gabungan sampel.*
*Media disolusi*: 900 ml air.
*Alat tipe 2*: 50 rpm.
*Waktu:* 45 menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah tiamin hidroklorida $C_{12}H_{17}ClN_4OS$. HCl yang terlarut seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* tablet vitamin yang larut air, yaitu *niasin* atau *niasinamid, piridoksin hidroklorida, riboflavin* dan *tiamin* dengan mengukur serapan filtrat larutan uji, jika perlu diencerkan dengan *Media disolusi* kemudian dibandingkan dengan serapan larutan baku *Tiamin Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama.

*Toleransi* Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{12}H_{17}ClN_4OS$. HCl, dari jumlah yang tertera pada etiket. ■

## TIMOLOLI MALEATIS GUTTAE OPHTHALMICAE
**Tetes Mata Timolol Maleat**

***Perubahan:***
**Baku pembanding** *Timolol Maleat BPFI*; sebelum digunakan lakukan pengeringan dalam hampa udara, pada suhu 100° hingga bobot tetap. ■ Simpan dalam wadah tertutup rapat. ■

***Perubahan:***
**Penetapan kadar** ■Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. *[Catatan Minimalkan pengaruh cahaya langsung terhadap Baku Pembanding, Larutan tetes mata, Larutan baku persediaan, Larutan baku dan Larutan uji].*

*Dapar fosfat pH 2,8* Larutkan 11,1 g *natrium fosfat monobasa P* dalam 1000 ml air, atur pH hingga 2,8 ± 0,05 dengan penambahan *asam fosfat P,* saring dan awaudarakan.

*Pengencer* Buat campuran *asetonitril P–Dapar fosfat pH 2,8* (2:1).

*Fase gerak* Buat campuran *Dapar fosfat pH 2,8-metanol P* (65:35). Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah lebih kurang 34 mg *Timolol Maleat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 25-ml larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 15 ml *Pengencer*, encerkan dengan air sampai tanda.

*Larutan uji* Ukur saksama sejumlah volume tetes mata setara dengan lebih kurang 5 mg timolol, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 15 ml *Pengencer,* encerkan dengan air sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 295 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 1,2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 3600 lempeng teoritis dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg, timolol, $C_{13}H_{24}N_4O_3S$, dalam tiap ml tetes mata yang digunakan dengan rumus:

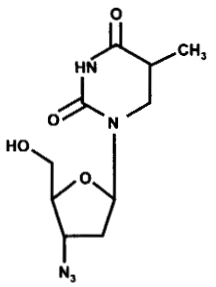
$$\left(\frac{316,43}{432,49}\right)\left(\frac{50C}{V}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*316,43* dan *432,49* berturut-turut adalah bobot molekul timolol dan timolol maleat; *C* adalah kadar *Timolol Maleat BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku; V* adalah volume larutan tetes mata dalam ml yang digunakan, $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak timolol *Larutan uji* dan *Larutan baku.* ■

***Tambahan monografi:***

■ **ZIDOVUDINUM**

**Zidovudin**




*Timidin, 3'-azido-3' deoksi-3'-Azido-3'-deoksitimidin*
*[30516-87-1]*

$C_{10}H_{13}N_5O_4$ BM 267,24

Zidovudin mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{10}H_{13}N_5O_4$ dihitung terhadap zat anhidrat.

**Pemerian** Serbuk putih sampai kekuningan, melebur pada suhu 124° menghasilkan polimorfisme.

**Kelarutan** Agak sukar larut dalam air; larut dalam etanol.

**Baku pembanding** *Zidovudin BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Simpan dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis B Zidovudin BPFI;* [3'-kloro-3'-deoksitimidin] ($C_{10}H_{13}ClN_2O_4$ BM 260,68) tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Senyawa Sejenis C Zidovudin BPFI;* [Timin] ($C_5H_6N_2O_2$ BM 126,12) tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

**Identifikasi**

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

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

**Rotasi Jenis** <1081> Antara +60,5° dan +63°, lakukan penetapan menggunakan larutan dalam *etanol P* yang mengandung 10 mg per ml.

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

**Sisa Pemijaran** <301> Tidak lebih dari 0,25%.

**Kemurnian kromatografi**

*UJI A*

Lakukan penetapan secara *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Zidovudin BPFI* dan *trifenilmetanol P,* larutkan dalam *metanol P,* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,1 mg per ml.

*Larutan uji* Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

*Prosedur* Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi campuran silika gel dengan indikator fluoresein setebal 0,25 mm dan mempunyai intensitas optimal pada 254 nm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak campuran *kloroform P -metanol P* (9 : 1), biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas perambatan, biarkan fase gerak menguap dan amati di bawah cahaya ultraviolet panjang gelombang pendek. Bandingkan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* dengan bercak utama dari *Larutan baku*: bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji,* ukuran dan intensitas tidak lebih dari bercak utama *Larutan baku* dan jumlah intensitas semua bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih dari 3,0%. Semprot lempeng dengan campuran 0,5 g karbazol dalam 95 ml *etanol P* dan 5 ml *asam sulfat P,* panaskan selama 10 menit pada 120° dan bandingkan intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* dengan bercak utama dari *Larutan baku*: bercak trifenilmetanol (*Rf* relatif terhadap Zidovudin lebih kurang 2,3) tidak lebih intensif dari pada bercak *Larutan baku;* bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji,* ukuran dan intensitasnya tidak lebih dari bercak utama *Larutan baku* dan jumlah intensitas bercak lain selain bercak utama dari *Larutan uji* tidak lebih dari 3,0%.

*UJI B*

Senyawa sejenis B zidovudin tidak lebih dari 1,0%, senyawa sejenis C zidovudin tidak lebih dari 2,0%, dan jumlah semua cemaran dari *Uji A* dan *Uji B* tidak lebih dari 3,0%. Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*, gunakan *Larutan uji* yang tertera dalam penetapan kadar sebagai larutan uji. Hitung persentase tiap cemaran dalam zat uji yang digunakan dengan rumus :

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

$r_i$ adalah respons puncak setiap cemaran dan $r_s$ adalah jumlah respons dari semua puncak.

**Cemaran senyawa organik mudah menguap** <471>, *Metode V*, Memenuhi syarat; lakukan penetapan menggunakan dimetilsulfoksida sebagai pelarut.

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

*Fase gerak* Buat campuran air dan metanol (80:20), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931> .

*Larutan baku persediaan*. Timbang saksama sejumlah *Zidovudin BPFI,* larutkan dan encerkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

*Larutan baku persediaan senyawa sejenis B zidovudin.* Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis B Zidovudin BPFI,* larutkan dan encerkan dalam *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

*Larutan baku persediaan senyawa sejenis zidovudin C* Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Senyawa Sejenis C Zidovudin BPFI*, masukkan dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 75 ml *metanol P,* sonikasi selama 15 menit, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

*Larutan baku* Pipet 10 ml *Larutan baku persediaan*, 1 ml *Larutan baku persediaan senyawa sejenis B zidovudin* dan 1 ml *Larutan baku persediaan senyawa sejenis C zidovudin* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

*Larutan uji* Timbang saksama lebih kurang 100 mg zidovudin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* sampai tanda, pipet 10 ml larutan ke dalam labu tentukur 100-ml encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 265 nm, kolom 4,0 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dan kolom pelindung 3,2 mm x 1,5 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju aliran lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis C zidovudin (timin), zidovudin dan senyawa sejenis B zidovudin (3'-kloro-3'- deoksitimidin) berturut-turut adalah lebih kurang 0,25; 1,0 dan 1,17; resolusi *R,* antara puncak zidovudin dan senyawa sejenis B zidovudin tidak kurang dari 1,4. Faktor ikutan tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, zidovudin, $C_{10}H_{13}N_8O_4$, dalam zat uji yang digunakan dengan rumus :

$$1000C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

$C$ adalah kadar *Zidovudin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; $r_U$ dan $r_s$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, simpan pada suhu 25° dengan toleransi yang diperbolehkan antara 15° dan 30°. ■

***Tambahan monografi:***

## ▪ZIDOVUDINI CAPSULAE

**Kapsul Zidovudin**

Kapsul Zidovudin mengandung zidovudin $C_{10}H_{13}N_5O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Zidovudin BPFI,* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Simpan dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis C Zidovudin BPFI* [Timin] ($C_5H_6N_2O_2$ BM 126,12) tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

**Identifikasi**

A. Spektrum serapan ultraviolet larutan uji menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Zidovudin BPFI. Larutan uji* (15 µg per ml) dibuat dengan mencampur serbuk kapsul setara dengan 300 mg zidovudin dan 50 ml campuran *metanol P* dan air (75:25) dalam labu tentukur 200-ml. Sonikasi selama 5 menit, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda . Biarkan senyawa padat yang tidak larut mengendap, encerkan cairan beningan seratus kali dengan campuran *metanol P* dan air (75:25).

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

**Disolusi** <1231>

*Media disolusi*: 900 ml air.

*Alat tipe 2*: 50 rpm.

*Waktu*: 45 menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah $C_{10}H_{13}N_5O_4$ yang terlarut seperti yang tertera pada *Penetapan kadar,* jika perlu lakukan modifikasi.

*Toleransi* Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{10}H_{13}N_5O_4$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

**Senyawa sejenis** Tidak lebih dari 3,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Fase gerak, Larutan baku persediaan, Larutan baku persediaan senyawa sejenis C zidovudin* dan *Sistem kromatografi* Buat seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Zidovudin*.

*Larutan baku* Buat seperti yang tertera pada *Larutan baku* dalam *Penetapan kadar*.

*Larutan uji* Buat seperti yang tertera pada *Larutan uji* dalam *Penetapan kadar*.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg, senyawa sejenis C zidovudin (timin) dalam serbuk kapsul yang digunakan, dengan rumus :

$$1000C\left[\frac{\left(\frac{r_U}{r_S}\right)}{Q}\right]$$

*C* adalah kadar *Senyawa Sejenis C Zidovudin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis C zidovudin (timin) dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Q adalah jumlah dalam mg zidovudin dalam serbuk kapsul yang digunakan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

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

*Fase gerak, Larutan baku persediaan* dan *Larutan baku persediaan senyawa sejenis C zidovudin*. Buat seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Zidovudin*.

*Larutan baku* Pipet 10 ml *Larutan baku persediaan* dan 1 ml *Larutan baku persediaan senyawa sejenis C zidovudin* ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 25 ml air, campur, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

*Larutan uji* Timbang isi tidak kurang dari 20 kapsul. Timbang saksama sejumlah serbuk kapsul setara dengan lebih kurang 100 mg zidovudin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml. Larutkan dalam campuran *metanol P*-air (75:25) sonikasi selama 20 menit dan encerkan dengan campuran *metanol P*-air (75:25) sampai tanda, biarkan zat padat mengendap dan pipet 10 ml beningan ke dalam labu tentukur 100-ml. Encerkan dengan campuran *metanol P* dan air (75:25) sampai tanda, saring. Buang 4 ml filtrat pertama.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 265 nm, kolom 4,0 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dan kolom pelindung 3,2 mm x 1,5 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif senyawa sejenis C zidovudin dan zidovudin masing-masing 0,2 dan 1,0 resolusi, *R* antara puncak zidovudin dan senyawa sejenis C zidovudin (timin) tidak kurang dari 5,0; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, zidovudin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$, dalam serbuk kapsul yang digunakan dengan rumus :

$$1000C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Zidovudin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

**Wadah dan penyimpanan** dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya. ■

***Tambahan monografi:***

■ **ZIDOVUDINI INJECTIO**

**Injeksi Zidovudin**

Injeksi Zidovudin adalah larutan steril dalam *Air untuk Injeksi*. Mengandung zidovudin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera dari etiket.

**Baku pembanding** *Zidovudin BPFI*, tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Simpan dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis C Zidovudin BPFI* [Timin] ($C_5H_6N_2O_2$ BM 126,12) tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Endotoksin BPFI; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isinya harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi].* Rekonstitusikan seluruh isi, gunakan larutan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dan larutan, dalam lemari pendingin.

**Identifikasi**

A. Spektrum serapan ultraviolet *Larutan uji* menunjukan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada *Zidovudin BPFI. Larutan uji* (15 µg per ml) dibuat dengan mencampur sejumlah volume injeksi setara dengan 20 mg zidovudin dan 50 ml campuran *metanol P*-air (75:25) dalam labu tentukur 200-ml. Encerkan dengan campuran *metanol P*- air (75:25) sampai tanda. Pipet 15 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan campuran *metanol P*-air (75:25) sampai tanda.

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

**Sterilitas** <71> Memenuhi syarat lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti yang tertera pada *Uji sterilitas* dari produk yang diuji.

**pH** <1071> Antara 3,5 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan campuran sejumlah volume injeksi setara dengan 150 mg zidovudin dan 5 ml *kalium klorida 0,12 M.*

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

**Senyawa sejenis** Tidak lebih dari 1,0%; Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Fase gerak, Larutan baku persediaan, Larutan baku persediaan senyawa sejenis C zidovudin* dan *Sistem kromatografi.* Buat seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Zidovudin.*

*Larutan baku* Pipet 10 ml *Larutan baku persediaan* dan 1,0 ml *Larutan baku persediaan senyawa sejenis C zidovudin* ke dalam labu tentukur 100-ml tambahkan 25 ml air, campur, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

*Larutan uji* Buat seperti yang tertera pada *Larutan uji* dalam *Penetapan kadar.*

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg, senyawa sejenis C zidovudin (timin) dalam larutan injeksi yang digunakan dengan rumus :

$$1000C\left[\frac{\left(\frac{r_U}{r_S}\right)}{Q}\right]$$

*C* adalah kadar *Senyawa Sejenis C Zidovudin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis C zidovudin (timin) dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.* *Q* adalah jumlah dalam mg zidovudin dalam sejumlah volume injeksi yang digunakan seperti yang tertera dalam *Penetapan kadar.*

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

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

*Fase gerak, Larutan baku persediaan, Larutan baku persediaan senyawa sejenis C zidovudin* dan *Sistim kromatografi* Buat seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam *Zidovudin.*

*Larutan baku* Pipet 10 ml *Larutan baku persediaan* dan 2 ml *Larutan bakupersediaan senyawa sejenis C zidovudin* ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan 25 ml air, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

*Larutan uji* Ukur saksama sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 25 mg zidovudin masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatografi, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, zidovudin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$, dalam larutan injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$1000C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Zidovudin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku;* $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat tidak tembus cahaya. ■

***Tambahan monografi***

## ▪ ZIDOVUDINI SOLUTIO ORALIS

**Larutan oral zidovudin**

Larutan oral zidovudin mengandung zidovudin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Zidovudin BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Simpan dalam lemari pendingin *Senyawa Sejenis C Zidovudin BPFI*; [Timin] ($C_5H_6N_2O_2$ BM 126,12) tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

**Identifikasi**

A. Buat larutan uji 5 mg per ml dalam *metanol P,* lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µl larutan uji dan larutan baku zidovudin 5 mg per ml dalam campuran *metanol P*-air (75:25) pada lempeng kromatografi campuran silika gel dengan indikator fluoresein setebal 0,25 mm dan mempunyai intensitas optimal pada 254 nm. Biarkan hingga kering dan masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan fase gerak campuran *butil alhohol P, n-heptan P, aseton P* dan *ammonium hidroksida P* (40:30:30:10) biarkan merambat hingga lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas perambatan dan biarkan fase gerak menguap. Amati lempeng di bawah sinar ultra violet panjang gelombang pendek: harga *Rf* bercak utama yang diperoleh dari larutan uji sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku.*

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

**Batas mikroba** <51> Tidak boleh mengandung *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa* dan tidak boleh mengandung *Salmonella sp* dan *Escherichia coli.*

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

*Untuk wadah dosis tunggal.*

**Volume terpindahkan** < 1261> Memenuhi syarat.

*Untuk sediaan oral dosis ganda.*

**pH** <1071> Antara 3,0 dan 4,0: lakukan penetapan menggunakan campuran sejumlah volume larutan oral setara dengan 150 mg zidovudin dan 5 ml *Kalium klorida 0,12 M* (3:1).

**Senyawa sejenis** Tidak lebih dari 3,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Fase gerak, Larutan baku persediaan, Larutan baku persediaan senyawa sejenis C zidovudin* dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar.*

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah sama (lebih kurang 10 µl ) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatografi, rekam kromatogram, ukur respons puncak. Hitung jumlah dalam mg, senyawa sejenis C Zidovudin (timin), dalam zat uji, dengan rumus:

$$1000C\left[\frac{\left(\frac{r_U}{r_S}\right)}{Q}\right]$$

*C* adalah kadar *Senyawa Sejenis C Zidovudin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis C zidovudin (timin) dari *Larutan uji* dan *Larutan baku. Q* adalah jumlah dalam mg zidovudin dalam sejumlah volume larutan oral yang digunakan seperti yang ditetapkan dalam *Penetapan kadar.*

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

*Fase gerak* Buat campuran *natrium asetat 0,040 M, metanol P-asetronitril P-asam asetat glasial P* (900:90:10:2), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku persediaan* Timbang saksama sejumlah *Zidovudin BPFI,* larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per ml.

*Larutan baku persediaan senyawa sejenis C zidovudin* Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Senyawa Sejenis C Zidovudin BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml tambahkan 150 ml *Fase gerak*, sonikasi selama 10 menit encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

*Larutan baku* Pipet 10 ml *Larutan baku persediaan* dan 2 ml *Larutan baku persediaan senyawa sejenis C zidovudin* ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Fase gerak* hingga tanda.

*Larutan uji* Ukur saksama sejumlah volume larutan oral setara dengan lebih kurang 100 mg zidovudin, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 240 nm dan kolom 4,0 mm x 12,5 cm berisi bahan pengisi *L1.* Laju alir lebih kurang 1,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur;* waktu retensi relatif senyawa sejenis C zidovudin (timin) dan zidovudin berturut-turut adalah 0,12 dan 1,0, resolusi, *R,* antara puncak zidovudin dan senyawa sejenis zidovudin C (timin) tidak kurang dari 4,0, faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, zidovudin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$, dalam larutan oral yang digunakan dengan rumus:

$$1000C\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Zidovudin BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*: $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

**Wadah dan penyimpanan** dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya.■

***Tambahan monografi:***

■ **ZIDOVUDINI COMPRESSI**

**Tablet Zidovudin**

Tablet Zidovudin mengandung zidovudin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Baku pembanding** *Zidovudin BPFI;* tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. Simpan dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis B Zidovudin BPFI;* [3'-kloro-3'-deoksitimidin] ($C_{10}H_{13}ClN_2O_4$ BM 260,68) tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya. *Senyawa Sejenis C Zidovudin BPFI;* [Timin] ($C_5H_6N_2O_2$ BM 126,12) tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

**Identifikasi**

A. Spektrum serapan inframerah zat uji yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Zidovudin BPFI*. Zat uji dibuat dengan menggerus satu tablet dalam lumpang hingga tidak ada serpihan besar tertinggal dan sisihkan selaput penyalut sehingga didapat sisa lebih kurang 5 mg serbuk tablet.

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

**Disolusi** <1231>

*Media disolusi*: 900 ml air.

*Alat tipe 2*: 50 rpm.

*Waktu*: 30 menit.

*Prosedur* Lakukan penetapan jumlah $C_{10}H_{13}N_5O_4$ yang terlarut seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*, menggunakan filtrat *Larutan uji* dibandingkan dengan *Larutan baku Zidovudin BPFI* yang diketahui kadarnya dalam media yang sama.

*Toleransi* Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{10}H_{13}N_5O_4$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

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

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

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

*Larutan baku* Lakukan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*.

*Larutan uji* Masukkan satu tablet dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan lebih kurang 20 ml air dan kocok secara mekanik hingga tablet terdispersi. Tambahkan lebih kurang 30 ml *metanol P* dan sonikasi selama 10 menit. Encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 4 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml dan encerkan dengan air sampai tanda, saring sebagian larutan melalui penyaring nilon yang sesuai, buang 2 ml filtrat pertama.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 265 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* yang dideaktivasi dengan basa. Laju alir lebih kurang 2,0 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, zidovudin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$, dengan rumus:

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

C adalah kadar *Zidovudin BPFI* dalam *Larutan baku*; $r_U$ dan $r_S$ berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

**Senyawa sejenis** Tidak lebih dari 1,5% cemaran dengan waktu retensi relatif 0,17; cemaran lainnya masing-masing tidak lebih dari 0,2% dan cemaran total tidak lebih dari 2,0%.

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

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

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume yang 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 serbuk tablet yang digunakan, dengan rumus :

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

*F* adalah faktor respons relatif senyawa sejenis C zidovudin dan puncak lainnya dengan nilai berturut-turut 1,7 dan 1,0; $r_i$ adalah respons puncak cemaran pada *Larutan uji* dan $r_s$ adalah respons puncak zidovudin pada *Larutan baku.*

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

*Fase gerak* Larutkan 3,0 g *natrium asetat P* dan 1,3 g *natrium 1-oktansulfonat P* dalam 900 ml air. Tambahkan 90 ml *metanol P* dan 40 ml *asetonitril P.* Atur pH hingga 5,3 dengan *asam asetat glasial P,* saring dan awudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

*Larutan baku persediaan senyawa sejenis B zidovudin* Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis B Zidovudin BPFI,* larutkan dalam *metanol P,* encerkan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* sehingga kadar lebih kurang 0,1 mg per ml.

*Larutan baku persediaan senyawa sejenis C zidovudin* Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis C Zidovudin BPFI,* larutkan dalam *metanol P* dengan sonikasi selama lebih kurang 15 menit, dan encerkan secara kuantitatif, dan jika perlu bertahap dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per ml.

*Larutan baku* Timbang saksama lebih kurang 30 mg *Zidovudin BPFI,* masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, dan larutkan dalam 3,0 ml *metanol P.* Tambahkan 2,5 ml *Larutan baku persediaan senyawa sejenis B zidovudin,* 5,0 ml *Larutan baku persediaan senyawa sejenis C zidovudin,* dan encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung zidovudin, senyawa sejenis B zidovudin, dan senyawa sejenis C zidovudin dengan kadar berturut-turut lebih kurang 0,12; 0,001 dan 0,004 mg per ml.

*Larutan uji* Masukkan sejumlah tablet setara dengan 1500 mg zidovudin, ke dalam labu tentukur 500-ml. Tambahkan lebih kurang 50 ml air, kocok secara mekanik, selama 30 menit sampai tablet terdispersi. Tambahkan lebih kurang 150 ml *metanol P* dan sonikasi selama 10 menit. Encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 4 ml ke dalam labu tentukur 100-ml, dan encerkan dengan air sampai tanda. Campur dan saring melalui penyaring nilon yang sesuai, buang 2 ml filtrat pertama.

*Sistem kromatografi* Lakukan seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor 265 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1.* Laju alir lebih kurang 1,3 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur:* waktu retensi relatif senyawa sejenis C zidovudin (Timin), zidovudin, dan senyawa sejenis B zidovudin berturut-turut adalah 0,17; 1,0; dan 1,2. resolusi, *R,* antara puncak zidovudin dan senyawa sejenis B zidovudin tidak kurang dari 2,5; faktor ikutan puncak zidovudin tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

*Prosedur* Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah mg, zidovudin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$, dalam tiap tablet yang digunakan, dengan rumus :

$$12.500\left(\frac{C}{N}\right)\left(\frac{r_U}{r_S}\right)$$

*C* adalah kadar *Zidovudin 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 *Larutan uji* dan *Larutan baku.*

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

# LAMPIRAN

## DAFTAR BAKU PEMBANDING BARU

1. *Asam Fluorokuinolonat BPFI*
2. *Astemizol BPFI*
3. *Benzil Alkohol BPFI*
4. *Buspiron HCl BPFI*
5. *Campuran Resolusi A Lamivudin BPFI*
6. *Campuran Resolusi B Lamivudin BPFI*
7. *Dekstroamfetamin Sulfat BPFI*
8. *Dekstrosa BPFI*
9. *Diklofenak Natrium BPFI*
10. *Enalapril Maleat BPFI*
11. *Enalaprilat BPFI*
12. *Eritromisin B BPFI*
13. *Eritromisin C BPFI*
14. *Famotidin BPFI*
15. *Felodipin BPFI*
16. *Fluorourasil BPFI*
17. *Fruktosa BPFI*
18. *Gemfibrozil BPFI*
19. *Glipizida BPFI*
20. *Isomer Delta-3-Sefaklor BPFI*
21. *Isomer Delta-3-Seftazidim BPFI*
22. *Isomer E Seftriakson Natrium BPFI*
23. *Kaptopril Disulfida BPFI*
24. *Karboplatin BPFI*
25. *Klobetasol Propionat BPFI*
26. *Klomifen Sitrat BPFI*
27. *Klonidin Hidroklorida BPFI*
28. *Klordiazepoksida Hidroklorida BPFI*
29. *Klorokuin Fosfat BPFI*
30. *Kodein Fosfat BPFI*
31. *Laktosa Anhidrat BPFI*
32. *Laktosa Monohidrat BPFI*
33. *Lamivudin BPFI*
34. *Lansoprazol BPFI*
35. *Levamisol Hidroklorida BPFI*
36. *Levotiroksin BPFI*
37. *Liotironin BPFI*
38. *Lithium Klavulanat BPFI*
39. *Loratadin B BPFI*
40. *Lovastatin BPFI*
41. *Mebendazol BPFI*
42. *Metadon Hidroklorida BPFI*
43. *Metilergometrin Maleat BPFI*
44. *Metilprednisolon BPFI*
45. *Nandrolon BPFI*
46. *Oksitosin BPFI*
47. *Omeprazol BPFI*
48. *Perfenazin BPFI*
49. *Prednisolon BPFI*
50. *Sefadroksil BPFI*
51. *Sefaklor BPFI*
52. *Sefiksim BPFI*
53. *Sefotaksim Natrium BPFI*
54. *Sefotiam Hidroklorida BPFI*
55. *Seftazidim Pentahidrat BPFI*
56. *Seftriakson Natrium BPFI*
57. *Sefuroksim Natrium BPFI*
58. *Senyawa Sejenis A Lovastatin BPFI*
59. *Senyawa Sejenis A Asam Folat BPFI*
60. *Senyawa Sejenis A Diklofenak BPFI*
61. *Senyawa Sejenis A Gipizida BPFI*
62. *Senyawa Sejenis A Ketoprofen BPFI*
63. *Senyawa Sejenis A Klobetasol Propionat BPFI*
64. *Senyawa Sejenis A Klomifen BPFI*
65. *Senyawa Sejenis A Klordiazepoksida BPFI*
66. *Senyawa Sejenis A Lansoprazol BPFI*
67. *Senyawa Sejenis A Loratadin BPFI*
68. *Senyawa Sejenis B Loratadin BPFI*
69. *Senyawa Sejenis B Zidovudin BPFI*
70. *Senyawa Sejenis C Zidovudin BPFI*
71. *Senyawa Sejenis C Ketoprofen BPFI*
72. *Senyawa Sejenis Klobetasol Propionat BPFI*
73. *Senyawa Sejenis N Eritromisin BPFI*
74. *Simvastatin BPFI*
75. *Siprofloksasin Etilendiamina Analog BPFI*
76. *Siprofloksasin Hidroklorida BPFI*
77. *Sukrosa BPFI*
78. *Timolol Maleat BPFI*
79. *Vasopresin BPFI*
80. *Zidovudin BPFI*

## DAFTAR BAKU PEMBANDING DENGAN PERUBAHAN

1. *2-Amino-5-Klorobenzofenon BPFI*
2. *4-Epianhidrotetrasiklin Hidroklorida BPFI*
3. *Alprazolam BPFI*
4. *Amoksisilin BPFI*
5. *Ampisilin BPFI*
6. *Ampisilin Natrium BPFI*
7. *Asam Askorbat BPFI*
8. *Asam Folat BPFI*
9. *Asam Fumarat BPFI*
10. *Asam Nalidiksat BPFI*
40. *Klonidin Hidroklorida BPFI*
41. *Klordiazepoksida Hidroklorida BPFI*
42. *Klortalidon BPFI*
43. *Kodein Fosfat BPFI*
44. *Levamisol Hidroklorida BPFI*
45. *Mebendazol BPFI*
46. *Metadon Hidroklorida BPFI*
47. *Metilergometrin Maleat BPFI*
48. *Nandrolon Dekanoat BPFI*
49. *Natrium Fluorida BPFI*

11. *Asam Valproat BPFI*
12. *Asiklovir BPFI*
13. *Atenolol BPFI*
14. *Bleomisin Sulfat BPFI*
15. *Deksamethason BPFI*
16. *Desasetil Diltiazem Hidroklorida BPFI*
17. *Deslanosida BPFI*
18. *Didrogesteron BPFI*
19. *Dietilstilbesteron BPFI*
20. *Diltiazem Hidroklorida BPFI*
21. *Ekonazol Nitrat BPFI*
22. *Endotoksin BPFI*
23. *Eitromisin BPFI*
24. *Etambutol Hidroklorida BPFI*
25. *Fenilbutason BPFI*
26. *Fenitoin BPFI*
27. *Flufenazin Hidroklorida BPFI*
28. *Gemfibrozil BPFI*
29. *Guaiakol BPFI*
30. *Guaifenesin BPFI*
31. *Hidrokortison Butirat BPFI*
32. *Isoniazid BPFI*
33. *Kaptopril BPFI*
34. *Karbamazepin BPFI*
35. *Karisoprodol BPFI*
36. *Ketokonazol BPFI*
37. *Ketoprofen BPFI*
38. *Klindamisin Fosfat BPFI*
39. *Klomifen Sitrat BPFI*
50. *Nikotinamida BPFI*
51. *Oksitetrasiklin BPFI*
52. *Perfenazin BPFI*
53. *Petidin Hidroklorida BPFI*
54. *Pirazinamida BPFI*
55. *Piridoksin Hidroklorida BPFI*
56. *Piroksikam BPFI*
57. *Prednisolon BPFI*
58. *Primakuin Fosfat BPFI*
59. *Prokaina Hidroklorida BPFI*
60. *Prometazin Hidroklorida BPFI*
61. *Ranitidin Hidroklorida BPFI*
62. *Reserpin BPFI*
63. *Rifampisin BPFI*
64. *Rifampisin Kuinon BPFI*
65. *Sefaleksin BPFI*
66. *Sefradin BPFI*
67. *Senyawa Sejenis A Ranitidin BPFI*
68. *Senyawa Sejenis B Ranitidin BPFI*
69. *Senyawa Sejenis C Ranitidin BPFI*
70. *Siproheptadin hidroklorida BPFI*
71. *Sitarabin BPFI*
72. *Streptomisin Sulfat BPFI*
73. *Teofilin BPFI*
74. *Tetrasiklin Hidroklorida BPFI*
75. *Tiamin Hidroklorida BPFI*
76. *Timolol Maleat BPFI*
77. *Urasil Arabinosida BPFI*

## UJI STERILITAS <71>

Prosedur berikut dapat digunakan untuk menetapkan apakah bahan Farmakope yang harus steril memenuhi syarat berkenaan dengan uji sterilitas seperti yang tertera dalam masing-masing monografi. Bahan farmakope diuji menggunakan metode *Penyaringan membran* seperti yang tertera pada *Uji sterilitas produk,* jika sifat produk memungkinkan. Jika metode penyaringan membran tidak sesuai, gunakan *Prosedur inokulasi langsung pada media uji* seperti yang tertera pada *Uji sterilitas produk.* Semua alat kesehatan kecuali alat dengan lumen yang bertuliskan steril pada etiketnya diuji dengan *Prosedur inokulasi langsung pada media uji.* Ketentuan untuk uji ulang tertera pada *Pengamatan dan penafsiran hasil uji.*

Mengingat pengujian sterilitas adalah prosedur yang sangat pasti, dan prosedur aseptik harus dipastikan untuk menjamin interpretasi hasil yang tepat, maka personel penguji yang terlatih dan terampil merupakan hal yang penting. Pengujian sterilitas dilakukan pada kondisi aseptik. Untuk memperoleh kondisi demikian, lingkungan pengujian harus disesuaikan dengan cara dimana uji sterilitas dilakukan. Tindakan pencegahan harus diambil untuk menghindari kontaminasi yang akan mempengaruhi pengamatan mikroba yang terlihat pada pengujian. Kondisi pekerjaan pengujian dipantau secara teratur dengan mengambil sejumlah sampel dari daerah pengujian dan melakukan pengendalian yang sesuai.

Prosedur farmakope ini didesain bukan untuk menjamin bahwa satu bets produk adalah steril atau telah disterilkan. Hal ini terutama harus disertai dengan validasi proses sterilisasi atau prosedur proses aseptik.

Jika terbukti bahwa kontaminasi mikroba dalam bahan dibuktikan menggunakan metode farmakope yang sesuai, maka hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa bahan tersebut tidak memenuhi syarat uji sterilitas, walaupun diperoleh hasil yang berbeda menggunakan prosedur alternatif. Untuk informasi tambahan pada uji sterilitas lihat *Sterilisasi dan Jaminan Sterilitas Bahan Kompendia* <1371>.

### Media

Media untuk pengujian dapat dibuat seperti yang tertera di bawah ini, atau dapat digunakan campuran kering yang menghasilkan formula sama, asalkan jika direkonstitusikan sesuai petunjuk produsen atau distributor. Media harus memenuhi syarat *Uji fertilitas aerob, anaerob dan jamur.* Media disterilisasi menggunakan proses yang telah divalidasi.

Media berikut adalah media yang sesuai untuk uji sterilitas. *Media tioglikolat cair* terutama digunakan

untuk pertumbuhan bakteri anaerob, termasuk juga untuk mendeteksi bakteri aerob. *Soybean-casein digest medium* sesuai untuk pertumbuhan jamur maupun bakteri.

### Media Tioglikolat Cair

| | |
|---|---|
| *L-Sistin P* | 0,5 g |
| *Natrium Klorida P* | 2,5 g |
| *Dekstrosa P* ($C_6H_{12}O_6.H_2O$) | 5,5/5,0 g |
| *Agar P*, granul (kadar air tidak lebih dari 15%) | 0,75 g |
| *Ekstrak ragi P* (larut dalam air) | 5,0 g |
| *Digesti pankreas kasein P* | 15,0 g |
| *Natrium tioglikolat P* atau | 0,5 g |
| *Asam tioglikolat P* | 0,3 ml |
| *Larutan natrium resazurin P* (1 dalam 1000) dibuat segar | 1,0 ml |
| *Air* | 1000 ml |

Campur dan panaskan hingga larut *L-sistin P*, *natrium klorida P*, *dekstrosa P*, *ekstrak ragi P* dan *digesti pankreas kasein P* dalam air. Larutkan *natrium tioglikolat P* atau *asam tioglikolat P* ke dalam larutan, dan atur pH hingga setelah sterilisasi 7,1 ± 0,2 menggunakan *natrium hidroksida 1 N.* Jika diperlukan penyaringan, panaskan kembali larutan tidak sampai mendidih, dan saring selagi panas melalui kertas saring yang telah dibasahkan. Tambahkan larutan natrium resazurin, campur dan tempatkan media dalam tabung yang sesuai, yang memberikan perbandingan permukaan dengan kedalaman media sedemikian rupa sehingga tidak lebih dari setengah bagian atas media yang mengalami perubahan warna sebagai indikasi masuknya oksigen pada akhir masa inkubasi. Sterilisasi menggunakan proses yang telah divalidasi. Jika media disimpan, maka simpan pada suhu antara 2° dan 25° dalam wadah steril tertutup rapat. Jika lebih dari sepertiga bagian atas media terjadi warna merah muda, media dapat diperbaiki kembali dengan pemanasan dalam tangas air atau dalam uap air yang mengalir bebas hingga warna merah muda hilang, dan dinginkan dengan pendinginan cepat, cegah masuknya udara tidak steril ke dalam wadah.

*Media tioglikolat cair* diinkubasi pada 32,5 ± 2,5°.

### Media Tioglikolat Alternatif

Buat campuran yang mempunyai komposisi yang sama dengan *Media tioglikolat cair*, tetapi tanpa *agar P* dan larutan natrium resazurin, sterilisasi seperti di atas dan biarkan dingin, sebelum digunakan. pH setelah sterilisasi adalah 7,1 ± 0,2. Inkubasi pada kondisi anaerob selama masa inkubasi.

*Media tioglikolat alternatif* diinkubasi pada 32,5 ± 2,5°.

### Soybean-Casein Digest Medium

| | |
|---|---|
| *Digesti pankreas kasein P* | 17,0 g |
| *Digesti papaik tepung kedele* | 3,0 g |
| *Natrium klorida P* | 5,0 g |
| *Kalium fosfat dibasa P* | 2,5 g |
| *Dekstrosa P* ($C_6H_{12}O_6.H_2O$) | 2,5/2,3 g |
| *Air* | 1000 ml |

Larutkan semua bahan padat dalam air, hangatkan hingga larut. Dinginkan larutan hingga suhu ruang, dan jika perlu atur pH larutan hingga setelah sterilisasi 7,3 ± 0,2 dengan penambahan *natrium hidroksida 1 N.* Jika perlu saring hingga jernih, bagikan dalam wadah-wadah yang sesuai, dan sterilisasi menggunakan proses yang telah divalidasi. Simpan pada suhu antara 2° dan 25° dalam wadah steril dan tertutup baik, kecuali jika segera digunakan.

*Soybean-casein digest medium* diinkubasi pada 22,5 ± 2,5°.

### Media untuk Golongan Penisilin atau Golongan Sefalosporin

Jika media uji sterilitas akan digunakan pada metode *Inokulasi langsung* pada *Media uji* kultur media seperti yang tertera pada *Uji sterilitas produk*, modifikasi pembuatan media, baik *Media tioglikolat cair* maupun *Soybean-casein digest medium* sebagai berikut: Masukkan secara aseptik pada setiap wadah media sejumlah ß laktamase untuk menginaktifkan sejumlah antibiotik dalam zat uji. Tetapkan jumlah ß laktamase yang diperlukan untuk menginaktifkan antibiotik menggunakan sediaan ß laktamase yang sebelumnya sudah diuji daya inaktifasi terhadap penisilin atau sefalosporin. *[Catatan Media yang telah mengandung ß laktamase dapat juga digunakan untuk pengujian dengan metode penyaringan membran].*

Sebagai alternatif (Lakukan uji di daerah yang benar-benar terpisah dari tempat uji sterilitas), tetapkan jumlah ß laktamase yang diperlukan di dalam media berdasarkan atas *Uji validasi*, menggunakan *Staphylococcus aureus* kurang dari 100 koloni (lihat *Tabel 1*) sebagai bakteri tantang. Amati pertumbuhan mikroba yang khas sebagai konfirmasi bahwa kadar ß laktamase sudah tepat.

**Tabel 1. Galur Mikroba Uji yang sesuai untuk penggunaan Uji Fertilitas dan Uji Validasi**

| | |
|---|---|
| Bakteri Aerob | |
| *Staphylococcus aureus*[1] | ATCC 6538; CIP 4,83; NCTC 10788; NCIMB 9518 |
| *Bacillus subtilis* | ATCC 6633; CIP 52,62 NCIMB 8054 |
| *Pseudomonas aeruginosa*[2] | ATCC 9027; NCIMB 8626; CIP 82,118 |
| Bakteri anacrob | |
| *Clostridium sporogenes*[3] | ATCC 19404; CIP 79,3; NCTC 532 atau ATCC 11437 |
| Jamur | |
| *Candida albicans* | ATCC 10231; IP 48,72 NCPF 3179 |
| *Aspergillus niger* | ATCC 16404; IP 1431,83 IMI 149007. |

1. Alternatif untuk *Staphylococcus aureus* adalah *Bacillus subtilis* ATCC 6633
2. Alternatif untuk *Pseudomonas aeruginosa* adalah *Micrococcus luteus* (*Kocuria rhizophila*) ATCC 9341
3. Alternatif untuk *Clostridium sporogenes*, jika diinginkan mikroba yang bukan pembentuk spora adalah *Bacteroides vulgatus* ATCC 8482.

*[Catatan Gunakan tehnik pemeliharaan biakan lot benih (Sistem lot benih) untuk mengetahui mikroba viabel yang digunakan untuk inokulasi tidak lebih dari 5 pasase dari biakan awal].*

## ▪Uji Kesesuaian

Media yang digunakan sesuai dengan uji di bawah ini. Pengujian dilakukan sebelum atau bersamaan dengan pengujian produk.▪

▪Sterilitas

Pastikan sterilitas tiap bets media yang telah disterilkan dengan cara menginkubasi sebagian dari media pada suhu yang sesuai selama 14 hari. Tidak boleh ada pertumbuhan mikroba.▪

▪Uji Fertilitas untuk Aerob, Anaerob dan Jamur

Lakukan uji fertilitas terhadap tiap lot media siap pakai dan tiap bets dari media yang dibuat menggunakan media kering atau dari bahan-bahannya. Galur mikroba yang sesuai dapat dilihat pada *Tabel 1*.

Inokulasikan sejumlah *Media tioglikolat cair* dengan sejumlah kecil (tidak lebih dari 100 koloni) mikroba berikut, menggunakan sejumlah media terpisah untuk setiap spesies mikroba: *Clostridium sporogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Staphylococcus aureus*. Inokulasikan sejumlah *Media tioglikolat alternatif* dengan sejumlah kecil (tidak lebih dari 100 koloni) *Clostridium sporogenes*. Inokulasikan sejumlah *Soybean-casein digest medium* dengan sejumlah kecil (tidak lebih dari 100 koloni) mikroba, menggunakan sejumlah media terpisah untuk setiap spesies mikroba berikut: *Aspergillus niger, Bacillus subtilis* dan *Candida albicans*. Inkubasi tidak lebih dari 3 hari untuk bakteri dan tidak lebih dari 5 hari untuk jamur.

Media dapat digunakan apabila terlihat pertumbuhan mikroba dengan jelas.▪

▪ Penyimpanan

Jika media yang telah dibuat disimpan dalam wadah tidak tersegel dapat digunakan dalam waktu sebulan, dengan ketentuan bahwa media diuji fertilitas setiap 2 minggu selama penggunaan dan indikator warna masih memenuhi syarat. Jika disimpan dalam wadah tertutup rapat, media dapat disimpan selama 1 tahun, dengan ketentuan bahwa media diuji fertilitas setiap 3 bulan selama penggunaan dan indikator warna masih memenuhi syarat.

## CAIRAN PENGENCER DAN PEMBILAS UNTUK PENYARINGAN MEMBRAN

### Cairan A

*Cara pembuatan* Larutkan 1 g *digesti peptik jaringan hewan P*▪dalam air hingga 1 liter, saring atau sentrifus hingga jernih, jika perlu, atur pH hingga 7,1 ± 0,2. Bagikan ke dalam wadah-wadah, dan sterilisasi menggunakan proses yang telah divalidasi.▪▪

▪*Cara pembuatan untuk golongan penisilin atau golongan sefalosporin* Jika perlu tambahkan secara aseptik pada larutan di atas, sejumlah $\beta$ laktamase steril yang cukup untuk menginaktifkan aktifitas residu antibiotik pada membran setelah larutan uji disaring (lihat *Media untuk golongan penisilin atau golongan sefalosporin*).▪

### Cairan D

▪Untuk setiap liter *Cairan A* tambahkan 1 ml *polisorbat 80 P*, atur pH hingga 7,1 ± 0,2; bagikan ke dalam wadah-wadah, dan sterilisasi menggunakan proses yang telah divalidasi. Gunakan cairan ini untuk zat uji yang mengandung lesitin atau minyak, atau untuk alat kesehatan yang dalam etiket tercantum lumen steril.▪

### Cairan K

▪Larutkan 5,0 g *digesti peptik jaringan hewan P*, 3,0 g *ekstrak daging P*, dan 10,0 g *polisorbat 80 P*, dalam air hingga 1 liter. Atur pH hingga setelah sterilisasi 6,9 ± 0,2. Bagikan ke dalam wadah-wadah, dan sterilisasi menggunakan proses yang telah divalidasi.▪

### ▪ UJI VALIDASI

Lakukan uji seperti yang tertera pada *Uji untuk sterilitas produk* menggunakan metode yang persis sama, kecuali untuk modifikasi berikut ini:▪

### ▪ Penyaringan Membran

Setelah isi wadah atau isi beberapa wadah yang diuji disaring melalui membran, tambahkan inokulum dari sejumlah kecil mikroba viabel (tidak lebih dari 100 koloni) ke dalam pengencer steril terakhir yang digunakan untuk membilas penyaring.▪

### ▪ Inokulasi langsung

Setelah isi wadah atau isi beberapa wadah yang diuji (untuk benang bedah dan alat-alat bedah untuk penggunaan dokter hewan: helaian) dimasukkan ke dalam media kultur, tambahkan inokulum sejumlah kecil mikroba viabel (tidak lebih dari 100 koloni) ke dalam media.

Pada kedua cara di atas, gunakan mikroba yang sama seperti yang tertera pada *Uji fertilitas untuk aerob, anaerob dan jamur*. Lakukan uji fertilitas sebagai kontrol positif. Inkubasi semua wadah yang berisi media selama tidak lebih dari 5 hari.

Jika setelah masa inkubasi terlihat pertumbuhan mikroba dengan jelas, secara visual bandingkan dengan tabung yang tidak berisi contoh, atau berisi contoh yang tidak mempunyai aktivitas antimikroba pada kondisi uji atau aktivitasnya telah dihilangkan dengan sempurna. Uji sterilitas kemudian dapat dilakukan tanpa modifikasi lebih lanjut.

Jika tidak terlihat pertumbuhan mikroba dengan jelas pada tabung yang berisi contoh, secara visual bandingkan dengan tabung yang tidak berisi contoh atau contoh yang mempunyai aktivitas antimikroba

yang tidak dapat dihilangkan pada kondisi pengujian. Modifikasi kondisi untuk menghilangkan daya aktivitas antimikroba dan ulangi uji validasi.

Validasi dilakukan: a) jika uji untuk sterilitas harus dilakukan pada contoh baru dan b) apabila ada perubahan yang dilakukan pada kondisi pengujian. Validasi dapat dilakukan secara simultan dengan *Uji sterilitas produk.*▪

## ▪UJI STERILITAS PRODUK

### Jumlah Bahan yang Diuji

Kecuali dinyatakan lain pada bab ini atau dalam masing-masing monografi, jumlah bahan uji seperti yang tertera pada *Tabel 3.* Jika isi tiap bahan mencukupi (lihat *Tabel 2*) isi bahan dapat dibagi sama banyak yang ditambahkan pada media yang sesuai. *[Catatan Lakukan uji sterilitas menggunakan dua atau lebih media yang sesuai].* Jika isi bahan tidak cukup untuk masing-masing media, gunakan jumlah dua kali dari yang tertera pada *Tabel 3.*

Pengujian terhadap sampel uji dapat dilakukan menggunakan tehnik *Penyaringan membran* atau *Inokulasi langsung pada media.* Gunakan juga kontrol negatif yang sesuai. Tehnik *Penyaringan membran* digunakan apabila sifat contoh sesuai. Misalnya untuk sediaan yang mengandung air dan dapat disaring, sediaan yang beralkohol atau berminyak, dan sediaan yang dapat dicampur dengan atau yang larut dalam pelarut air atau minyak, dengan ketentuan bahwa pelarut tidak mempunyai efek antimikroba pada kondisi pengujian tersebut.

**Tabel 2. Jumlah Minimum yang Digunakan untuk Tiap Media**

| Isi per wadah | Jumlah minimum yang digunakan (Jika tidak ditentukan lain) |
|---|---|
| ***Larutan (kecuali antibiotik)*** | |
| Kurang dari 1 ml | Seluruh isi tiap wadah |
| 1 – 40 ml | Setengah isi tiap wadah, tetapi tidak kurang dari 1 ml |
| Lebih besar dari 40 ml, tidak lebih dari 100 ml | 20 ml |
| Lebih besar dari 100 ml | 10% isi wadah, tetapi tidak kurang dari 20 ml |
| ***Larutan antibiotik*** | 1 ml |
| Sediaan lain yang larut dalam air atau dalam isopropil miristat | Seluruh isi tiap wadah yang sebanding dengan tidak kurang dari 200 mg |
| Sediaan yang tidak larut, krim dan salep, yang tersuspensi atau teremulsi | Gunakan isi tiap wadah yang sebanding dengan tidak kurang dari 200 mg |
| ***Zat Padat*** | |
| Kurang dari 50 mg | Seluruh isi tiap wadah |
| 50 mg atau lebih, tetapi kurang dari 300 mg | Setengah isi tiap wadah, tetapi tidak kurang dari 50 mg |
| 300 mg – 5 g | 150 mg |
| Lebih besar dari 5 g | 500 mg |
| ***Alat Kesehatan*** | |
| Benang bedah dan peralatan bedah lain untuk hewan | 3 potong tiap helai (panjang tiap potong 30 cm) |
| Pembalut/kapas/perban (dalam kemasan) | 100 mg per kemasan |
| Benang bedah dan bahan sejenis yang yang dikemas untuk sekali pakai | Seluruh alat |
| Alat Kesehatan lainnya | Seluruh alat, potong kecil-kecil atau diurai |

**Tabel 3. Jumlah Minimum Bahan yang Diuji Sesuai dengan Jumlah Bahan dalam Bets**

| Jumlah bahan dalam Bets | Jumlah Minimum bahan yang diuji untuk Tiap Media (Jika tidak dinyatakan lain)* |
|---|---|
| ***Sedian Parenteral*** | |
| Tidak lebih dari 100 wadah | 10% atau 4 wadah, diambil jumlah yang lebih besar |
| Lebih dari 100, tetapi tidak lebih dari 500 wadah | 10 wadah |
| Lebih dari 500 wadah | 2% atau 20 wadah, diambil jumlah yang lebih kecil |
| Untuk sediaan volume besar | 2% atau 10 wadah, diambil jumlah yang lebih kecil |
| ***Antibiotik Padat*** | |
| Ruahan bahan farmasi dalam kemasan (< 5 g) | 20 wadah |
| Ruahan bahan farmasi dalam kemasan (≥ 5 g) | 6 wadah |
| Ruahan dan campuran | lihat *Produk ruahan padat* |
| ***Sediaan mata dan sediaan lain yang tidak disuntikkan*** | |
| Tidak lebih dari 200 wadah | 5% atau 2 wadah, diambil jumlah yang lebih besar |
| Lebih dari 200 wadah | 10 wadah |
| Jika produk dalam bentuk wadah dosis tunggal, gunakan skema di atas untuk sediaan injeksi | |
| ***Alat Kesehatan*** | |
| Benang bedah dan alat bedah lainnya untuk hewan | 2% atau 5 kemasan, diambil jumlah yang lebih besar, sampai total maksimum 20 kemasan |
| Tidak lebih dari 100 bahan | 10% atau 4 wadah, diambil jumlah yang lebih besar |
| Lebih dari 100, tetapi tidak lebih dari 500 bahan | 10 bahan |
| Lebih dari 500 bahan | 2% atau 20 bahan, diambil jumlah yang lebih kecil |
| ***Produk ruahan padat*** | |
| Sampai dengan 4 wadah | Tiap wadah |
| Lebih dari 4 wadah, tetapi tidak lebih dari 50 wadah | 20% atau 4 wadah, diambil jumlah yang lebih besar |
| Lebih dari 50 wadah | 2% atau 10 wadah, diambil jumlah yang lebih besar |

* Jika isi satu wadah cukup untuk diinokulasikan ke dalam dua media, kolom ini menyatakan jumlah wadah yang diperlukan untuk kedua media.

## Penyaringan Membran

Gunakan penyaring membran dengan porositas tidak lebih besar dari 0,45 µm yang secara efektif dapat menahan mikroba. Sebagai contoh, penyaring selulosa nitrat, digunakan untuk larutan yang mengandung air, berminyak dan larutan berkadar alkohol rendah; dan penyaring selulosa asetat, digunakan untuk larutan berkadar alkohol tinggi. Penyaring khusus yang sesuai mungkin diperlukan untuk produk tertentu (misal: untuk antibiotik)

Tehnik pengujian di bawah ini diasumsikan bahwa membran yang digunakan berdiameter lebih kurang 50 mm. Jika digunakan penyaring dengan diameter yang berbeda, volume larutan pengencer dan pencuci harus disesuaikan. Peralatan penyaringan dan membran disterilisasi dengan cara yang sesuai. Peralatan dirancang hingga larutan uji dapat dimasukkan dan disaring pada kondisi aseptik, membran dapat dipindahkan secara aseptik ke dalam media, atau dapat dilakukan inkubasi setelah media dimasukkan ke dalam alat penyaring itu sendiri. ▪

### ▪LARUTAN AIR

Bila perlu pindahkan sejumlah kecil pengencer steril yang sesuai seperti, *Cairan A* (Lihat *Cairan pengencer dan pembilas untuk penyaringan membran*) ke dalam membran dan saring. Pengencer dapat mengandung bahan penetral dan atau bahan inaktivator sesuai, sebagai contoh antibiotik.

Isi wadah atau isi beberapa wadah tidak kurang dari yang tertera pada *Tabel 2 dan Tabel 3*, jika perlu encerkan dengan pengencer steril yang dipilih sesuai, sampai volume yang digunakan pada *Uji validasi*, masukkan ke dalam satu atau beberapa membran, segera saring. Jika produk mempunyai daya antimikroba, cuci membran tidak kurang dari tiga kali dengan cara menyaring tiap kali dengan sejumlah volume pengencer yang digunakan pada *Uji validasi*. Setiap pencucian jangan lebih dari 5 kali 200 ml, walaupun jika selama validasi ditemukan pencucian tersebut tidak dapat menghilangkan daya antimikroba secara sempurna.

Masukkan seluruh membran utuh ke dalam media atau potong membran secara aseptik menjadi dua bagian yang sama dan masukkan masing-masing bagian ke dalam dua media yang sesuai. Gunakan volume yang sama tiap media seperti pada *Uji validasi*. Sebagai alternatif, pindahkan media ke dalam membran dalam alat penyaring. Inkubasi media selama tidak kurang dari 14 hari. ▪

### ▪ZAT PADAT YANG DAPAT LARUT (SELAIN ANTIBIOTIK)

Gunakan bahan uji untuk tiap media tidak kurang dari sejumlah produk seperti yang tertera pada *Tabel 2* dan *Tabel 3*, larutkan dalam pelarut yang sesuai, seperti *Cairan A* (*Cairan pengencer dan pembilas untuk penyaringan membran*), dan lakukan uji seperti pada *Larutan air* menggunakan penyaring membran yang sesuai untuk pelarut yang dipilih. ▪

### ▪MINYAK DAN LARUTAN MINYAK

Gunakan bahan uji untuk tiap media tidak kurang dari sejumlah produk seperti yang tertera pada *Tabel 2* dan *Tabel 3*. Minyak dan larutan minyak viskositas rendah dapat disaring melalui membran kering tanpa pengenceran. Minyak kental dapat diencerkan dengan pengencer steril seperti isopropil miristat yang tidak mempunyai daya antimikroba pada kondisi pengujian. Biarkan minyak menembus membran dengan gaya beratnya sendiri, kemudian saring dengan menggunakan tekanan atau penghisapan secara bertahap.

Cuci membran tidak kurang dari tiga kali dengan cara menyaring, tiap kali dengan 100 ml larutan steril yang sesuai, seperti *Cairan A* (lihat *Cairan pengencer dan pembilas untuk penyaringan membran*) yang mengandung bahan pengemulsi yang sesuai dengan kadar seperti pada *Uji validasi*, sebagai contoh *polisorbat 80 P* dengan kadar 10 g per liter (*Cairan K*).

Masukkan membran atau beberapa membran ke dalam media seperti yang tertera pada *Larutan dalam air,* atau sebaliknya, dan inkubasi pada suhu dan waktu yang sama. ▪

### ▪SALEP DAN KRIM

Gunakan untuk tiap media tidak kurang dari sejumlah produk seperti yang tertera pada *Tabel 2* dan *Tabel 3*. Salep dengan basis lemak dan emulsi air dalam minyak dapat diencerkan sampai 1% dalam *isopropil miristat P* seperti metode di atas, jika perlu dengan pemanasan tidak lebih dari 40°. Pada kasus tertentu, mungkin diperlukan pemanasan tidak lebih dari 44°. Saring secepat mungkin, dan lakukan seperti pada *Minyak dan larutan minyak*. ▪

### ▪ALAT SUNTIK TERISI

Untuk alat suntik terisi tanpa jarum steril, keluarkan isi dari tiap alat suntik ke dalam satu atau dua membran yang terpisah atau ke dalam wadah pengumpul yang terpisah sebelum dimasukkan lagi ke dalam membran.

Untuk alat suntik terisi dengan jarum steril, keluarkan langsung isi tiap alat suntik seperti di atas. Lakukan uji seperti yang tertera pada *Larutan dalam air*. Uji sterilitas jarum menggunakan prosedur *Inokulasi langsung* seperti yang tertera pada *Uji validasi*. ▪

### ▪ZAT PADAT UNTUK INJEKSI SELAIN ANTIBIOTIK

Konstitusikan bahan seperti yang tertera pada etiket, dan lakukan pengujian seperti yang tertera pada *Larutan air* atau *Minyak dan larutan minyak. [Catatan Jika perlu, dapat ditambahkan pengencer berlebih untuk membantu konstitusi dan penyaringan]*. ▪

ZAT PADAT ANTIBIOTIK UNTUK INJEKSI

**Ruahan farmasi yang dikemas < 5 g** Dari 20 wadah, masukkan secara aseptik masing-masing lebih kurang 300 mg zat padat ke dalam labu Erlenmeyer 500 ml steril , larutkan dalam lebih kurang 200 ml *Cairan A* (Lihat *Cairan pengencer dan pembilas untuk penyaringan membran*); atau konstitusikan masing-masing wadah, seperti yang tertera pada etiket dan masukkan sejumlah larutan atau suspensi setara dengan lebih kurang 300 mg zat padat ke dalam labu Erlenmeyer 500 ml, larutkan dalam lebih kurang 200 ml *Cairan A*. Lakukan uji seperti yang tertera pada *Larutan air* atau *Minyak dan larutan minyak*.

**Ruahan farmasi yang dikemas ≥ 5 g** Dari 6 wadah, masukkan secara aseptik masing-masing lebih kurang 1 g zat padat ke dalam labu Erlenmeyer 500 ml steril, larutkan dalam lebih kurang 200 ml *Cairan A*; atau konstitusikan masing-masing dari 6 wadah seperti yang tertera pada etiket, masukkan sejumlah larutan yang setara dengan lebih kurang 1 g zat padat ke dalam labu Erlenmeyer 500 ml steril, larutkan dalam lebih kurang 200 ml *Cairan A*. Lakukan uji seperti yang tertera pada *Larutan air*.▪

▪ANTIBIOTIK PADAT, RUAHAN DAN CAMPURAN

Secara aseptik ambil secukupnya bahan uji dari sejumlah wadah yang sesuai (lihat *Tabel 2*), campur hingga diperoleh campuran yang setara dengan lebih kurang 6 g bahan uji dan masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 500 ml steril, larutkan dalam lebih kurang 200 ml *Cairan A,* dan campur. Lakukan uji seperti yang tertera pada *Larutan air*.▪

▪PRODUK AEROSOL STERIL

Untuk produk cair dalam bentuk aerosol bertekanan, bekukan wadah dalam campuran *etanol P*-es kering pada suhu sedikitnya -20° selama lebih kurang 1 jam. Jika memungkinkan, biarkan propelan menguap sebelum wadah dibuka secara aseptik, dan masukkan isinya ke dalam wadah pengumpul steril, tambahkan 100 ml *Cairan D* ke dalam wadah pengumpul, dan campur perlahan-lahan. Lakukan uji seperti yang tertera pada *Larutan air* atau *Minyak dan larutan minyak*.▪

▪ALAT KESEHATAN DENGAN LUMEN BERETIKET STERIL

Secara aseptik alirkan *Cairan D* sejumlah tidak kurang dari 10 kali volume lumen alat yang akan diuji. Kumpulkan cairan ke dalam wadah steril yang sesuai, dan lakukan uji seperti yang tertera pada *Larutan dalam air* atau *Minyak dan larutan minyak*.

Untuk alat suntik steril kosong, ambil pengencer steril melalui jarum, jika jarum terpasang pada alat, atau melalui jarum steril yang khusus dipasangkan untuk pengujian ini, dan masukkan isi ke dalam wadah pengumpul steril. Lakukan uji seperti di atas.▪

## Inokulasi Langsung ke dalam Media

▪Masukkan sejumlah bahan uji seperti yang tertera pada *Tabel 2* dan *Tabel 3* langsung ke dalam media tidak lebih dari 10% volume media, kecuali dinyatakan lain.

Jika bahan uji mempunyai aktivitas antimikroba, lakukan uji setelah dinetralisasi dengan bahan penetral yang sesuai atau dengan cara mengencerkan dalam sejumlah media yang cukup.

Untuk bahan uji volume besar, gunakan media yang lebih pekat dan selanjutnya perhitungkan pengencerannya. Jika mungkin, media pekat dapat ditambahkan langsung ke dalam wadah bahan uji.▪

CAIRAN BERMINYAK

▪Gunakan media yang telah ditambah bahan pengemulsi yang sesuai dengan kadar seperti yang tertera pada *Uji validasi*, sebagai contoh *polisorbat 80 P* dengan kadar 10 g per liter.▪

▪SALEP DAN KRIM

Encerkan bahan uji hingga lebih kurang 1 dalam 10 bagian dengan pengencer steril yang sesuai seperti *Cairan A* (lihat *Cairan pengencer dan pembilas untuk penyaringan membran)* dan sudah mengandung bahan pengemulsi terpilih. Masukkan enceran bahan uji ke dalam media yang tidak berisi bahan pengemulsi.

Inkubasi media yang telah diinokulasi selama tidak kurang dari 14 hari. Amati media beberapa kali selama masa inkubasi. Kocok secara perlahan setiap hari. Jika digunakan media tioglikolat atau media lain yang sejenis untuk mendeteksi mikroorganisme anaerob, lakukan pengocokan atau pencampuran seminimal mungkin untuk mempertahankan kondisi anaerob.▪

BENANG BEDAH DAN ALAT BEDAH LAIN UNTUK HEWAN

▪Gunakan bahan uji untuk tiap media tidak kurang dari sejumlah sediaan seperti yang tertera pada *Tabel 2* dan *Tabel 3*. Buka kemasan tersegel secara aseptik, dan masukkan tiga potong lakukan seperti yang tertera pada *Larutan air*, ke dalam tiap media. Lakukan uji terhadap tiga potong panjang masing-masing 30 cm, yang dipotong dari bagian tengah dan ke dua ujung helaian. Gunakan seluruh potongan dari kemasan yang baru dibuka.

Masukkan tiap potong ke dalam media yang sesuai. Gunakan media yang cukup untuk menutup bahan uji (20-150 ml).▪

ZAT PADAT

Ambil sejumlah bahan uji dalam bentuk padat kering (atau yang terlebih dahulu dibuat larutan atau suspensi dalam pengencer steril), sesuai dengan sejumlah yang tertera pada *Tabel 2* dan *Tabel 3*. Masukkan bahan uji ke dalam 200 ml *Media tioglikolat cair*. Dengan cara yang sama, masukkan sejumlah sama bahan uji ke dalam 200 ml *Soybean-casein digest medium*. Lakukan uji seperti di atas.

KAPAS MURNI, PERBAN GULUNG, PERBAN PEMBALUT DAN BAHAN SEJENIS

Dari setiap kemasan kapas murni, perban gulung, atau perban pembalut yang diuji, ambil secara aseptik dua bagian atau lebih masing-masing 100 sampai 500 mg dari bagian paling dalam. Untuk bahan sekali-pakai, ambil secara aseptik seluruh bahan dari masing-masing kemasan. Benamkan sebagian atau seluruh bahan ke dalam media, dan lakukan uji seperti di atas.

ALAT KESEHATAN STERIL

Bahan dapat dibenamkan langsung atau diurai. Untuk menjamin bahwa lumen juga kontak dengan media, benamkan sejumlah unit yang sesuai ke dalam sejumlah volume media yang cukup untuk merendam alat dengan sempurna, dan lakukan uji seperti di atas.

Untuk alat kesehatan yang sangat besar, benamkan bagian alat yang berkontak langsung dengan pasien ke dalam sejumlah volume media secukupnya yang dapat membasahi seluruh bagian tersebut.

Untuk kateter yang lumen dan bagian luarnya harus steril, potong menjadi bagian-bagian sehingga media dapat kontak dengan keseluruhan lumen atau isi lumen dengan media, dan kemudian benamkan unit yang utuh.

## PENGAMATAN DAN PENAFSIRAN HASIL UJI

Pada interval waktu tertentu dan akhir periode inkubasi, amati media akan adanya pertumbuhan secara makroskopis. Jika bahan uji menimbulkan kekeruhan pada media sehingga tidak dapat ditetapkan secara visual ada atau tidaknya pertumbuhan mikroba, 14 hari sejak mulai inkubasi, masukkan sejumlah media yang sama (tiap tabung tidak kurang dari 1 ml) ke dalam wadah yang baru, kemudian inkubasi bersama-sama tabung awal selama tidak kurang dari 4 hari.

Jika tidak terjadi pertumbuhan mikroba, maka bahan uji memenuhi syarat sterilitas. Jika terbukti terjadi pertumbuhan mikroba, maka bahan uji tidak memenuhi syarat sterilitas, kecuali dapat ditunjukkan bahwa uji tidak absah disebabkan oleh hal yang tidak berhubungan dengan bahan uji. Uji dapat dipertimbangkan tidak absah hanya jika satu atau lebih kondisi di bawah ini dipenuhi:

a. Data pemantauan mikrobiologi terhadap fasilitas uji sterilitas menunjukkan kegagalan.
b. Peninjauan prosedur uji yang digunakan selama pengujian mengungkapkan kegagalan.
c. Pertumbuhan mikroba ditemukan pada kontrol negatif.
d. Setelah dilakukan identifikasi mikroba yang diisolasi dari hasil uji, pertumbuhan mikroba atau beberapa mikroba dapat dianggap berasal dari kesalahan pada bahan uji, atau tehnik pengujian yang digunakan pada prosedur uji sterilitas.

Jika pengujian dinyatakan tidak absah, lakukan uji ulang dengan jumlah bahan yang sama dengan uji aslinya. Jika tidak terbukti terjadi pertumbuhan mikroba pada uji ulang, maka contoh memenuhi syarat uji sterilitas. Jika ditemukan pertumbuhan mikroba, maka contoh tidak memenuhi syarat uji sterilitas.

## APLIKASI UJI UNTUK SEDIAAN INJEKSI, SEDIAAN OBAT MATA, DAN SEDIAAN BUKAN INJEKSI YANG HARUS MEMENUHI SYARAT UJI STERILITAS

Jika menggunakan tehnik penyaringan membran, bila memungkinan gunakan seluruh isi wadah, tetapi tidak kurang dari sejumlah yang tertera pada *Tabel 2* dan *Tabel 3*, encerkan bila perlu dengan larutan steril yang sesuai hingga lebih kurang 100 ml, seperti *Cairan A* (lihat *Cairan pengencer dan pembilas untuk penyaringan membran*).

Jika menggunakan tehnik inokulasi langsung pada media, gunakan sejumlah seperti yang tertera pada *Tabel 2* dan *Tabel 3*, kecuali dinyatakan lain. Uji untuk bakteri dan jamur pada uji sterilitas dilakukan terhadap contoh uji yang sama. Jika volume atau jumlah isi dalam satu wadah tidak cukup untuk pengujian, gunakan isi dari dua atau lebih wadah untuk diinokulasikan ke dalam media berbeda.

## PENETAPAN POTENSI ANTIBIOTIK SECARA MIKROBIOLOGI <131>

Aktivitas (potensi) antibiotik dapat ditunjukkan pada kondisi yang sesuai dengan efek daya hambatnya terhadap mikroba. Suatu penurunan aktivitas antimikroba juga akan dapat menunjukkan perubahan kecil yang tidak dapat ditunjukkan oleh metode kimia, sehingga pengujian secara mikrobiologi atau biologi biasanya merupakan standar untuk mengatasi keraguan tentang kemungkinan hilangnya aktivitas. Bab ini meringkaskan cara kerja penetapan antibiotik yang tercantum dalam Farmakope ini, dengan pengujian secara mikrobiologi merupakan metode yang pasti.

Ada dua metode umum yang dapat digunakan, yaitu penetapan dengan lempeng-silinder atau "cawan" dan penetapan dengan cara "tabung" atau turbidimetri. Metode pertama berdasarkan difusi antibiotik dari silinder yang dipasang tegak lurus pada lapisan agar padat dalam cawan Petri atau cawan, sehingga mikroba yang ditambahkan dihambat pertumbuhannya pada daerah berupa lingkaran atau "zona" di sekeliling silinder yang berisi larutan antibiotik. Metode

turbidimetri berdasarkan atas hambatan pertumbuhan biakan mikroba dalam larutan serba sama antibiotik, dalam media cair yang dapat menumbuhkan mikroba dengan cepat bila tidak terdapat antibiotik.

### Peralatan

Semua peralatan harus dicuci bersih sebelum dan sesudah digunakan. Peralatan gelas untuk menyimpan dan memindahkan mikroba uji, disterilkan dengan pemanasan kering atau dengan uap air.

## PENGENDALIAN SUHU

Pengendalian termostatik diperlukan dalam beberapa tahap penetapan secara mikrobiologi, waktu membiakkan mikroba dan penyiapan inokulanya, selama inkubasi dalam penetapan pada cawan dan tabung. Suhu pada penetapan dengan cara cawan dipertahankan pada lebih kurang 0,5 dari suhu yang dipilih. Pengendalian suhu yang lebih dekat (lebih kurang 0,1 dari suhu yang dipilih) sangat penting untuk inkubasi pada penetapan dengan cara tabung, hal ini dapat diperoleh dengan sirkulasi udara atau air, kapasitas panas dari air yang lebih besar lebih menguntungkan daripada sirkulasi udara.

## SPEKTROFOTOMETER

Pengukuran transmitans dalam pita frekuensi yang sempit, membutuhkan spektrofotometer yang sesuai dan mempunyai sumber cahaya panjang gelombang yang dapat diubah atau dibatasi menggunakan filter 580 nm untuk penyiapan inokula dengan kerapatan tertentu, atau dengan filter 530 nm untuk pengukuran serapan pada pengujian dengan cara tabung. Untuk tujuan yang disebut terakhir, alat dapat diatur hingga dapat menerima tabung yang digunakan untuk inkubasi (lihat *Wadah untuk penetapan secara turbidimetri)*. dan menggunakan sel yang dimodifikasi yang dilengkapi dengan pipa pembuangan untuk memudahkan pertukaran isi dengan cepat, atau lebih disukai sel yang mempunyai saluran untuk pengaliran secara sinambung selama pengukuran. Atur serapan dengan blangko untuk serapan nol menggunakan media cair yang jernih tanpa inokula yang disiapkan seperti dinyatakan untuk masing-masing antibiotik, termasuk sejumlah yang sama larutan uji dan formaldehida dalam tiap contoh.

*[Catatan Pengukuran serapan atau transmitans dapat digunakan untuk penyiapan inokula ].*

## WADAH UNTUK PENETAPAN SECARA LEMPENG-SILINDER

Untuk penetapan cara lempeng, gunakan cawan Petri kaca atau plastik (lebih kurang 20 mm x 100 mm) yang mempunyai tutup dari bahan yang sesuai. Untuk silinder, gunakan silinder besi tahan karat atau porselen dengan toleransi ukuran masing-masing lebih kurang 0,1 mm; diameter luar 8 mm; diameter dalam 6 mm; dan tinggi 10 mm. Cuci silinder dengan saksama untuk membersihkan semua residu, kadang-kadang diperlukan suatu asam seperti *asam nitrat 2 N* atau asam kromat seperti yang tertera pada *Pencucian Peralatan Kaca* <1331>.

## WADAH UNTUK PENETAPAN SECARA TURBIDIMETRI

Untuk penetapan dengan cara tabung, gunakan tabung reaksi kaca atau plastik dengan ukuran misalnya 16 mm x 125 mm atau 18 mm x 150 mm yang panjang, diameter dan ketebalannya relatif seragam serta permukaannya tidak cacat dan tidak tergores. Tabung yang akan ditempatkan pada spektrofotometer harus yang sesuai, tanpa goresan dan tidak cacat. Bersihkan saksama tabung dari semua residu antibiotik dan sisa larutan pembersih, dan sterilkan sebelum digunakan untuk penetapan berikutnya.

## MEDIA DAN PENGENCER

### MEDIA

Media yang diperlukan untuk penyiapan inokula mikroba uji dibuat dari bahan-bahan yang tertera di bawah ini. Sedikit modifikasi dari masing-masing bahan, atau media kering yang direkonstitusi, dapat dilakukan dengan syarat media yang dihasilkan mempunyai daya menumbuhkan yang sama atau lebih baik dan memberikan respons kurva baku yang sama.

Larutkan bahan-bahan dalam air hingga 1 L, dan atur pH larutan menggunakan *natrium hidroksida 1 N* atau *asam klorida 1 N,* hingga sesudah sterilisasi uap air pH media sesuai dengan yang tertera.

Media 1

| | |
|---|---|
| *Pepton P* | 6,0 g |
| *Digesti pankreatik kasein P* | 4,0 g |
| *Ekstrak ragi P* | 3,0 g |
| *Ekstrak daging P* | 1,0 g |
| *Dekstrosa P* | 1,0 g |
| *Agar P* | 15,0 g |
| *Air* | 1000 ml |

pH setelah sterilisasi $6,6 \pm 0,1$

Media 2

| | |
|---|---|
| *Pepton P* | 6,0 g |
| *Ekstrak ragi P* | 3,0 g |
| *Ekstrak daging P* | 1,5 g |
| *Agar P* | 15,0 g |
| *Air* | 1000 ml |

pH setelah sterilisasi $6,6 \pm 0,1$

Media 3

| | |
|---|---|
| *Pepton* P | 5,0 g |
| *Ekstrak ragi P* | 1,5 g |
| *Ekstrak daging P* | 1,5 g |
| *Natrium klorida P* | 3,5 g |
| *Dekstrosa P* | 1,0 g |
| *Kalium fosfat dibasa P* | 3,68 g |
| *Kalium fosfat monobasa P* | 1,32 g |
| *Air* | 1000 ml |

pH setelah sterilisasi $7,0 \pm 0,05$

▪Media 4

Sama seperti *Media 2,* kecuali tambahkan 1,0 g *Dekstrosa P.*

Media 5

Sama seperti *Media 2*, kecuali pH setelah sterilisasi 7,9 ± 0,1.

Media 8

Sama seperti *Media 2*, kecuali pH setelah sterilisasi 5,9 ± 0,1.

Media 9

| | |
|---|---|
| *Digesti pankreatik kasein P* | 17,0 g |
| *Digesti papaik kedele P* | 3,0 g |
| *Natrium klorida P* | 5,0 g |
| *Kalium fosfat dibasa P* | 2,5 g |
| *Dekstrosa P* | 2,5 g |
| *Agar P* | 20,0 g |
| *Air* | 1000 ml |

pH setelah sterilisasi 7,2 ± 0,1

Media 10

Sama seperti *Media 9,* kecuali menggunakan *agar P* 12,0 g sebagai ganti 20,0 g, dan setelah pendidihan media untuk melarutkan agar, tambahkan 10 ml *polisorbat 80 P.* pH setelah sterilisasi 7,2 ± 0,1.

Media 11

Sama seperti *Media 1,* kecuali pH setelah sterilisasi 8,3 ± 0,1.

Media 13

| | |
|---|---|
| *Dekstrosa P* | 20,0 g |
| *Pepton P* | 10,0 g |
| *Air* | 1000 ml |

pH setelah sterilisasi 5,6 ± 0,1

Media 19

| | |
|---|---|
| *Pepton P* | 9,4 g |
| *Ekstrak ragi P* | 4,7 g |
| *Ekstrak daging P* | 2,4 g |
| *Natrium klorida P* | 10,0 g |
| *Dekstrosa P* | 10,0 g |
| *Agar P* | 23,5 g |
| *Air* | 1000 ml |

pH setelah sterilisasi 6,1 ± 0,1

Media 32

Sama seperti *Media 1,* kecuali tambahkan 300 mg *mangan sulfat P.*

Media 34

| | |
|---|---|
| *Gliserin P* | 10,0 g |
| *Pepton P* | 10,0 g |
| *Ekstrak daging P* | 10,0 g |
| *Natrium klorida P* | 3,0 g |
| *Air* | 1000 ml |

pH setelah sterilisasi 7,0 ± 0,1

Media 35

Sama seperti *Media 34,* kecuali tambahkan 17,0 g *agar P.*

Media 36

| | |
|---|---|
| *Digesti pankreatik kasein P* | 15,0 g |
| *Digesti papaik kedele P* | 5,0 g |
| *Natrium klorida P* | 5,0 g |
| *Agar P* | 15,0 g |
| *Air* | 1000 ml |

pH setelah sterilisasi 7,3 ± 0,1

Media 39

Sama seperti *Media 3,* kecuali pH setelah sterilisasi 7,9 ± 0,1.

▪Media 40

| | |
|---|---|
| *Ekstrak ragi P* | 20,0 g |
| *Polipepton P* | 5,0 g |
| *Dekstrosa P* | 10,0 g |
| *Kalium fosfat monobasa P* | 2,0 g |
| *Polisorbat 80 P* | 0,1 g |
| *Agar P* | 10,0 g |
| *Air* | 1000 ml |

pH setelah sterilisasi 6,7 ± 0,2.

▪Media 41

| | |
|---|---|
| *Digesti pankreatik kasein P* | 9,0 g |
| *Dekstrosa P* | 20,0 g |
| *Ekstrak ragi P* | 5,0 g |
| *Natrium sitrat P* | 10,0 g |
| *Kalium fosfat monobasa P* | 1,0 g |
| *Kalium fosfat dibasa P* | 1,0 g |
| *Air* | 1000 ml |

pH setelah sterilisasi 6,8 ± 0,1.

## DAPAR FOSFAT DAN LARUTAN LAIN

Buat seperti di bawah ini atau dengan cara lain yang sesuai, dapar fosfat yang diperlukan untuk antibiotik yang ditetapkan. Dapar disterilkan setelah pembuatan dan pH yang tertera pada masing-masing adalah pH setelah sterilisasi.

**Dapar nomor 1**; *1%;* pH 6,0 Larutkan 2,0 g *kalium fosfat dibasa P* dan 8,0 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 ml air. Atur pH hingga 6,0 ± 0,05 dengan *asam fosfat 18 N* atau *kalium hidroksida 10 N.*

**Dapar nomor 3**; *0,1 M*; pH 8,0 Larutkan 16,73 g *kalium fosfat dibasa P* dan 0,523 g *kalium fosfat monobasa P* dalam air 1000 ml. Atur pH hingga 8,0 ± 0,1 dengan *asam fosfat 18 N* atau *kalium hidroksida 10 N.*

**Dapar nomor 4**; *0,1 M*; pH 4,5 Larutkan 13,61 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 ml air. Atur pH hingga 4,5 ± 0,05 dengan *asam fosfat 18 N* atau *natrium hidroksida 10 N*.

**Dapar nomor 6**; *10%*; pH 6,0 Larutkan 20,0 g *kalium fosfat dibasa P* dan 80,0 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 ml air. Atur pH hingga 6,0 ± 0,05 dengan *asam fosfat 18 N* atau *natrium hidroksida 10 N*.

**Dapar nomor 10**; *0,2 M*; pH 10,5 Larutkan 35,0 g *kalium fosfat dibasa P* dalam 1000 ml air dan tambahkan 2 ml *kalium hidroksida 10 N*. Atur pH hingga 10,5 ± 0,1 dengan *asam fosfat 18 N* atau *kalium hidroksida 10 N*.

**Dapar nomor 16;** *0,1 M*; pH 7,0 Larutkan 13,6 g *kalium fosfat dibasa P* dan 4,0 g *kalium fosfat monobasa P* dalam 1000 ml air. Atur pH hingga 7,0 ± 0,2 dengan *asam fosfat 18 N* atau *natrium hidroksida 10 N*.

**Larutan lain** Gunakan bahan-bahan yang tertera pada *Pereaksi, Indikator dan Larutan*. Untuk air, gunakan *Air;* untuk *natrium klorida* gunakan *Injeksi Natrium Klorida*; formaldehida encer adalah *Larutan Formaldehida* yang diencerkan dengan air 1:3.

## Unit dan Baku Pembanding

Potensi antibiotik dinyatakan dalam "unit" atau "g" aktivitas. Pada umumnya "unit" atau "g" aktivitas antibiotik. *Baku Pembanding Farmakope Indonesia* (BPFI) dikalibrasi terhadap baku primer antibotik yang bersangkutan. *Antibiotik BPFI* dibuat dan diedarkan oleh instansi yang berwenang.

Pengertian "g" aktivitas berasal dari sediaan antibiotik yang dipilih sebagai baku pembanding yang dianggap secara keseluruhan terdiri dari bahan kimia tunggal, dan oleh karena itu dinyatakan potensi 1000 "g" per mg. Dalam beberapa hal, sebagai hasil pengembangan metode pembuatan dan pemurnian antibiotik tertentu, aktivitas sediaan dapat lebih dari 1000 "g" per mg. Karenanya dapat dimengerti bahwa sediaan yang demikian mempunyai aktivitas yang setara dengan jumlah tertentu "g" baku pembanding asli. Tetapi pada umumnya "g" aktivitas adalah tepat setara secara numerik dengan g (bobot) sediaan murni. Kesulitan timbul pada beberapa keadaan seperti jika antibiotik terdiri dari bentuk basa bebas dan garamnya, dan "g" aktivitas dinyatakan untuk salah satu dari bentuk tersebut; bahan antibiotik terdiri dari sejumlah komponen yang mempunyai sifat kimia yang sangat mirip tetapi mempunyai aktivitas antibiotik yang berbeda; atau potensi dari satu kelompok antibiotik dinyatakan dengan baku pembanding yang merupakan salah satu antibiotik anggotanya, tetapi sediaan itu sendiri dapat tidak serba sama (heterogen). Dalam hal ini "g" aktivitas dinyatakan dalam "unit". "g" aktivitas harus tidak dianggap sama dengan g (bobot) dari bahan antibiotik.

### ▪ Penyiapan Baku

Untuk menyiapkan larutan persediaan, larutkan sejumlah baku pembanding antibiotik yang ditimbang saksama dan sebelumnya telah dikeringkan seperti yang tertera pada *Tabel 1*, atau seluruh isi satu vial, jika diperlukan, dalam pelarut seperti yang tertera pada tabel tersebut, kemudian encerkan hingga kadar yang dikehendaki. Simpan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu yang ditentukan. Pada hari penetapan, buat pengenceran dari larutan persediaan 5 atau lebih larutan untuk pengujian dengan kadar bertahap, umumnya dengan perbandingan 1:1,25 untuk penetapan dengan prosedur *Lempeng silinder* atau lebih kecil untuk penetapan turbidimetri. Gunakan pengencer akhir yang dinyatakan dan urutan kadar dengan dosis tengah yang ditentukan.

| Antibiotik dan cara penetapan [Cara Lempeng (CL) atau Turbidimetri (T)] | Larutan persediaan | | | Enceran uji | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Pelarut awal (Kadar awal yang ditetapkan sebelumnya) [pengencer selanjutnya bila berbeda] | Kadar persediaan akhir per ml | Batas waktu penggunaan | Pengencer akhir | Dosis tengah (µg aktivitas atau unit per ml) |
| Amfoterisin B (CL) | Dimetil sulfoksida | 1 mg | hari yang sama | D.10 | 1,0 g |
| Amikasin (T) | Air | 1 mg | 14 hari | Air | 10 g |
| Bleomisin (CL) | D.16 | 2 U | 14 hari | D.16 | 0,04 U |
| Demeklosiklin (T) | Asam klorida 0,1 N | 1 mg | 4 hari | Air | 0,1 g |
| Dihidrostreptomisin (CL) | D.3 | 1 mg | 30 hari | D.3 | 1,0 g |
| Dihidrostreptomisin (T) | Air | 1 mg | 30 hari | Air | 30 g |
| Doksisiklin (T) | Asam klorida 0,1 N | 1 mg | 5 hari | Air | 0,1 g |
| Eritromisin (CL) | Metanol (10 mg/ml); [D.3] | 1 mg | 14 hari | D.3 | 1,0 g |
| Gentamisin (CL) | D.3 | 1 mg | 30 hari | D.3 | 0,1 g |
| ▪Gramisidin (T) | Alkohol 95% | 1 mg | 30 hari | Alkohol 95% | 0,04 g▪ |
| Kanamisin (T) | Air | 1 mg | 30 hari | Air | 10 g |
| ▪Kandisidin (T) | Dimetil sulfoksida | 1 mg | hari yang sama | Air | 0,06 g▪ |
| ▪Kapreomisin (T) | Air | 1 mg | 7 hari | Air | 100 g▪ |
| Karbenisilin (CL) | D.1 | 1 mg | 14 hari | D.1 | 20 g |
| Kloksasilin (CL) | D.1 | 1 mg | 7 hari | D.1 | 5,0 g |
| Kloramfenikol (T) | Alkohol (10 mg/ml); [Air] | 1 mg | 30 hari | Air | 2,5 g |
| Klortetrasiklin (T) | Asam klorida 0,01 N | 1 mg | 4 hari | Air | 0,06 g |
| Kolistin (CL) | Air (10 mg/ml); [D.6] | 1 mg | 14 hari | D.6 | 1,0 g |
| ▪Metasiklin (T) | Air | 1 mg | 7 hari | Air | 0,06 g▪ |
| ▪Nafsilin (CL) | D.1 | 1 mg | 2 hari | D.1 | 2,0 g▪ |
| ▪Natamisin (CL) | Dimetil sulfoksida | 1 mg | hari yang sama | D.10 | 5,0 g▪ |
| ▪Natrium kolistimetat (CL) | Air (10 mg/ml); [D.6] | 1 mg | hari yang sama | D.6 | 1,0 g▪ |
| Neomisin (CL) | D.3 | 1 mg | 14 hari | D.3 | 1,0 g |
| Neomisin (T) | D.3 | 100 µg | 14 hari | D.3 | 1,0 g |
| ▪Netilmisin (CL) | D.3 | 1 mg | 7 hari | D.3 | 0,1 g▪ |
| Nistatin (CL) | Dimetilformamida | 1000 U | hari yang sama | D.6 | 20 U |
| ▪Novobiosin (CL) | Alkohol (10 mg/ml); [D.3] | 1 mg | 5 hari | D.6 | 0,5 g▪ |
| Oksitetrasiklin (T) | Asam klorida 0,1 N | 1 mg | 4 hari | Air | 0,24 g |
| Paromomisin (CL) | D.3 | 1 mg | 21 hari | D.3 | 1,0 g |
| Penisilin G (CL) | D.1 | 1000 U | 4 hari | D.1 | 1,0 g |
| Polimiksin B (CL) | Air; [D.6] | 10.000 U | 14 hari | D.6 | 10 U |
| ▪Rolitetrasiklin (T) | Air | 1 mg | 1 hari | Air | 0,24 g▪ |
| ▪Sefalotin (CL) | D.1 | 1 mg | 5 hari | D.1 | 1,0 g▪ |
| ▪Sefapirin (CL) | D.1 | 1 mg | 3 hari | D.1 | 1,0 g▪ |
| ▪Sikloserin (T) | Air | 1 mg | 30 hari | Air | 50 g▪ |
| ▪Sisomisin (CL) | D.3 | 1 mg | 14 hari | D.3 | 0,1 g▪ |
| Streptomisin (T) | Air | 1 mg | 30 hari | Air | 30 g |
| Tetrasiklin (T) | Asam klorida 0,1 N | 1 mg | 1 hari | Air | 0,24 g |
| ▪Tikarsilin (CL) | D.1 | 1 mg | 1 hari | D.1 | 5,0 g▪ |
| ▪Tiostrepton (T) | Dimetil sulfoksida | 1 U | hari yang sama | Dimetil sulfoksida | 0,80 U▪ |
| Tobramisin (T) | Air | 1 mg | 14 hari | Air | 2,5 g |
| ▪Troleandomisin (T) | Isopropil alkohol – air (4:1) | 1 mg | hari yang sama | Air | 25 g▪ |
| ▪Tilosin (T) | Metanol (10 mg/ml); [D.16] | 1 mg | 30 hari | D.3-Metanol (1:1) | 4 g▪ |
| Vankomisin (CL) | Air | 1 mg | 7 hari | D.4 | 10 g |
| Zink Basitrasin (CL) | Asam klorida 0,01 N | 100 U | hari yang sama | D.1 | 1,0 U |

Catatan: "D" menyatakan "dapar" diikuti nomor sesuai dengan yang tertera pada dapar kalium fosfat.

▪Untuk Amfoterisin B, Natrium kolistimetat dan Nistatin, buat *Larutan baku pembanding* dan *Larutan uji* secara bersamaan.

Untuk Amfoterisin B, encerkan selanjutnya *Larutan persediaan* dengan *dimetil sulfoksida P* hingga diperoleh kadar 12,8; 16, 20, 25 dan 31,2 µg per ml pada saat menjelang membuat *Larutan uji*. Enceran *Larutan uji* harus mengandung sejumlah yang sama *dimetil sulfoksida P* seperti pada enceran *Larutan baku pembanding*.

Untuk Zink basitrasin, tiap enceran *Larutan baku* harus mengandung *asam klorida P* sejumlah sama dengan enceran *Larutan uji*.

Untuk Neomisin yang ditetapkan dengan cara *Turbidimetri,* encerkan secara kuantitatif *Larutan persediaan* 100 g per ml dengan *Dapar nomor 3* hingga diperoleh larutan dengan kadar setara 25,0 g per ml. Ke dalam labu tentukur 50-ml yang terpisah, masukkan masing-masing 1,39; 1,67; 2,00; 2,40; dan 2,88 ml larutan ini, tambahkan 5,0 ml *asam klorida 0,01 N* pada tiap labu dan encerkan dengan *Dapar nomor 3* sampai tanda, hingga diperoleh kadar Neomisin larutan 0,69; 0,83; 1,0; 1,2; 1,44 µg per ml. Gunakan larutan ini untuk membuat garis respons baku.

Untuk Nistatin, encerkan selanjutnya *Larutan persediaan* dengan dimetilformamida hingga diperoleh kadar 256 unit, 320 unit, 400 unit, 500 unit dan 624 unit per ml pada saat menjelang membuat pengenceran *Larutan uji*. Buat *Larutan baku* untuk garis respons bersamaan dengan pengenceran *Larutan uji*. Enceran *Larutan uji* harus mengandung sejumlah yang sama dimetilformamida seperti pada *Larutan baku*. Gunakan peralatan kaca aktinik rendah warna merah.

Untuk Polimiksin B, buat *Larutan persediaan* dengan menambahkan 2 ml air untuk tiap 5 mg bahan baku pembanding. ▪

**TABEL 2**
**MIKROBA UJI UNTUK PENETAPAN ANTIBIOTIK DENGAN PROSEDUR SEPERTI YANG TERTERA PADA TABEL 1**

| Antibiotik | Mikroba uji | Nomor ATCC |
|---|---|---|
| Amfoterisin B | *Saccharomyces cerevisiae* | 9763 |
| Amikasin | *Staphylococcus aureus* | 29737 |
| Basitrasin | *Micrococcus luteus* | 10240 |
| Bleomisin | *Mycobacterium smegmatis* | 607 |
| Demeklosiklin | *Staphylococcus aureus* | 29737 |
| Dihidrostreptomisin (CL) | *Bacillus subtilis* | 6633 |
| Dihidrostreptomisin (T) | *Klebsiella pneumoniae* | 10031 |
| Doksisiklin | *Staphylococcus aureus* | 29737 |
| Eritromisin | *Micrococcus luteus* | 9341 |
| Gentamisin | *Staphylococcus epidermidis* | 12228 |
| ▪Gramisidin | *Enterococcus hirae* | 10541▪ |
| Kanamisin | *Staphylococcus aureus* | 29737 |
| ▪Kandisidin | *Saccharomyces cerevisiae* | 9763▪ |
| ▪Kapreomisin | *Klebsiella pneumoniae* | 10031▪ |
| Karbenisilin | *Pseudomonas aeruginosa* | 25619 |
| Kloksasilin | *Staphylococcus aureus* | 29737 |
| Kloramfenikol | *Escherichia coli* | 10536 |
| Klortetrasiklin | *Staphylococcus aureus* | 29737 |
| ▪Kolistimetat natrium | *Bordetella bronchiseptica* | 4617▪ |
| Kolistin | *Bordetella bronchiseptica* | 4617 |
| ▪Metasiklin | *Staphylococcus aureus* | 29737▪ |
| ▪Nafsilin | *Staphylococcus aureus* | 29737▪ |
| Neomisin (CL) | *Staphylococcus epidermidis* | 12228 |
| Neomisin (T) | *Klebsiella pneumoniae* | 10031 |
| ▪Netilmisin | *Staphylococcus epidermidis* | 12228▪ |
| Nistatin | *Saccharomyces cerevisiae* | 2601 |
| ▪Novobiosin | *Staphylococcus epidermidis* | 12228▪ |
| Oksitetrasiklin | *Staphylococcus aureus* | 29737 |
| Paramomisin | *Staphylococcus epidermidis* | 12228 |
| Penisilin G | *Staphylococcus aureus* | 29737 |
| Polimiksin B | *Bordetella bronchiseptica* | 4617 |
| ▪Rolitetrasiklin | *Staphylococcus aureus* | 29737▪ |
| ▪Sefalotin | *Staphylococcus aureus* | 29737▪ |
| ▪Sefapirin | *Staphylococcus aureus* | 29737▪ |
| ▪Sikloserin | *Staphylococcus aureus* | 29737▪ |
| ▪Sisomisin | *Staphylococcus epidermidis* | 12228▪ |
| ▪Spektinomisin | *Escherichia coli* | 10536▪ |
| Streptomisin (T) | *Klebsiella pneumoniae* | 10031 |
| Tetrasiklin | *Staphylococcus aureus* | 29737 |
| ▪Tilosin | *Staphylococcus aureus* | 9144▪ |
| ▪Tiostrepton (T) | *Enterococcus hirae* | 10541▪ |
| Tobramisin | *Staphylococcus aureus* | 29737 |
| ▪Troleandomisin | *Klebsiella pneumoniae* | 10031▪ |
| Vankomisin | *Bacillus subtilis* | 6633 |

## PENYIAPAN SAMPEL

Dari informasi yang ada untuk penyiapan sediaan yang akan diuji (contoh), berikan potensi perkiraan tiap satuan bobot atau volume dan berdasarkan perkiraan ini, pada hari penetapan buat larutan persediaan serta enceran larutan uji seperti yang tertera untuk setiap antibiotik dengan pengencer akhir yang sama seperti untuk baku pembanding. Penetapan menggunakan 5 tingkat dosis baku, memerlukan hanya 1 tingkat dosis sampel pada kadar perkiraan sama dengan tingkat dosis tengah baku.

### Mikroba Dan Inokula

Mikroba Uji

Mikroba uji untuk tiap antibiotik tertera pada *Tabel 2* beserta nomor identifikasi *American Type Culture Collection (ATCC)* yang bersangkutan. Metode penetapan dengan mikroba uji tersebut tertera pada *Tabel 1*. Pelihara biakan pada media agar miring dengan kondisi inkubasi seperti tertera pada *Tabel 3* dan pindahkan setiap minggu pada agar miring yang baru. Untuk *Klebsiella pneumoniae* gunakan biakan tidak

berkapsul. ▪Untuk *Enterococcus hirae* dapat digunakan biakan tusukan ("stab cultures").▪

### Penyiapan Inokula

Untuk persiapan penetapan, lepaskan biakan segar mikroba dari agar miring atau biakan lain ▪dalam 3 ml *natrium klorida P* dan butiran kaca steril.▪ Inokulasikan ke permukaan 250 ml media agar seperti yang tertera pada *Tabel 3* dalam sebuah botol Roux, ▪kecuali untuk *Enterococcus hirae* dan *Staphylococcus aureus* (ATCC 9144),▪ dibiakkan dalam media cair. Sebarkan suspensi secara merata ke atas permukaan agar dengan bantuan butiran kaca steril dan inkubasikan pada suhu yang ditetapkan selama waktu tertentu. Pada akhir periode inkubasi, buat suspensi persediaan dengan mengumpulkan biakan ke dalam 50 ml larutan *natrium klorida 0.9%* steril, kecuali untuk bleomisin (gunakan 50 ml *Media 34*).

▪ Tetapkan dengan percobaan, jumlah suspensi persediaan yang digunakan sebagai *Inokula,* dimulai dengan volume yang tertera pada *Tabel 3.* Percobaan harus diinkubasikan sesuai waktu yang tertera pada *Prosedur* dalam *Metode Turbidimetri* . Sesuaikan jumlah *Inokula* pada kebutuhan setiap hari, jika dibutuhkan, untuk mendapatkan suatu hubungan dosis-respon yang optimum dari jumlah pertumbuhan mikroba uji di dalam tabung dan lama waktu inkubasinya. Pada saat periode inkubasi selesai sesuai dengan yang tertera pada *Prosedur* dalam *Metode Turbidimetri*, tabung yang mengandung dosis tengah dari *Larutan baku* harus memiliki serapan paling sedikit 0,3; kecuali untuk amikasin, klortetrasiklin, gramisidin, dan tetrasiklin (serapan 0,35), dan kapreomisin, metasiklin, dan tobramisin (serapan 0,4).▪

Untuk penetapan dengan cara lempeng-silinder tetapkan dengan percobaan untuk mengatur jumlah suspensi persediaan yang dimasukkan untuk inokula, dimulai dengan volume yang tertera pada *Tabel 3* hingga menghasilkan batas daerah hambatan yang memuaskan dengan diameter lebih kurang 14 mm sampai 16 mm dan memberikan suatu hubungan dosis yang reprodusibel. Buat inokula dengan menambahkan sejumlah suspensi persediaan ke dalam media agar yang telah dicairkan dan didinginkan hingga suhu 45 sampai 50, putar hingga diperoleh suspensi homogen.

**TABEL 3**
**PENYIAPAN INOKULA**

| Mikroba uji & (Nomor ATCC) | Kondisi Inkubasi | | | Komposisi inokula yang dianjurkan | | Antibiotik yang ditetapkan |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Media | Suhu (°) | Waktu (jam) | Media | Jumlah (ml per 100 ml) | |
| *Bacillus subtilis* (6633) | 32 | 32-35 | 5 hari | 5 | ** | Dihidrostreptomisin, |
| | | | | 8 | ** | Vankomisin |
| *Bordetella bronchiseptica* (4617) | 1 | 32-35 | 24 | 10 | 0,1 | Kolistimetat natrium, Kolistin, Polimiksin B |
| *Escherichia coli* (10536) | 1 | 32-35 | 24 | 3 | 0,7 | Kloramfenikol |
| *Klebsiella pneumoniae* (10031) | 1 | 36 - 37,5 | 16 - 24 | 3 | 0,05 | Kapreomisin |
| | | | | | 0,1 | Streptomisin, Troleandomisin, Dihidrostreptomisin |
| | | | | 39 | 2 | Neomisin |
| *Micrococcus luteus* (9341) | 1 | 32-35 | 24 | 11 | 1,5 | Eritromisin |
| *Micrococcus luteus* (10240) | 1 | 32-35 | 24 | 1 | 0,3 | Basitrasin |
| *Mycobacterium smegmatis* (607) | 36 | 36 – 37,5 | 48 | 35 | 1,0 | Bleomisin |
| *Pseudomonas aeruginosa* (25619) | 1 | 36 – 37,5 | 24 | 10 | 0,5 | Karbenisilin |
| *Saccharomyces cerevisiae* (9763) | 19 | 29 - 31 | 48 | 13 | 0,2 | Kandisidin |
| | | | | 19 | 1,0 | Amfoterisin B |
| *Saccharomyces cerevisiae* (2601) | 19 | 29 – 31 | 48 | 19 | 1,0 | Nistatin |
| *Staphylococcus aureus* (9144) | 3 | 35 - 39 | 16-18 | 39 | 2-3 | Tilosin |
| *Staphylococcus aureus* (29737) | 1 | 32 - 35 | 24 | 1 | 0,1 | Sefalotin, Sefapirin, Kloksasilin |
| | | | | 1 | 0,3 | Nafsilin |
| | | | | 1 | 1,0 | Penisilin G |
| | | | | 3 | 0,1 | Amikasin, Klortetrasiklin, Demeklosiklin, Doksisiklin, Metasiklin, Oksitetrasiklin, |
| | | | | 3 | 0,2 | Rolitetrasiklin, Tetrasiklin |
| | | | | 3 | 0,4 | Kanamisin |
| | | | | 3 | 0,15 | Sikloserin |
| | | | | | | Tobramisin |
| *Staphylococcus epidermidis* (12228) | 1 | 32 - 35 | 24 | 11 | 0,25 | Netilmisin |
| | | | | 1 | 4,0 | Novobiosin |
| | | | | 11 | 0,03 | Gentamisin, Sisomisin |
| | | | | 11 | 0,4 | Neomisin |
| | | | | 11 | 2,0 | Paromomisin |
| *Enterococcus hirae* (10541) | 3 | 36 – 37,5 | 16 – 18 | 3 | 1,0 | Gramisidin |
| | 40 | 36 – 37,5 | 18 - 24 | 41 | 0,2 | Tiostrepton |

** Seperti yang disyaratkan.

▪ [*Catatan Pada penetapan Karbenisilin untuk Pseudomonas aeruginosa (ATCC 25619), gunakan 0,5 ml dari pengenceran 1:25 dari larutan suspensi persediaan per 100 ml Media 10.*].▪

**Cara Pengujian**

## DESAIN PENETAPAN

Penetapan secara mikrobiologi memperoleh presisi yang meyakinkan melalui pemisahan sumber-sumber penyebab kesalahan potensial serta bias yang relatif besar dengan menggunakan desain penetapan yang sesuai. Pada penetapan dengan metode lempeng-silinder, perbandingan pokok dibatasi pada hubungan pengukuran diameter hambatan antar cawan, tidak termasuk variasi di antara cawan pada penyiapannya dan penanganan berikutnya. Untuk melaksanakan penetapan dengan turbidimetri sehingga perbedaan kekeruhan yang diamati akan menggambarkan perbedaan kadar antibiotik, diperlukan keseragaman suhu tabung melalui pengendali termostatik dalam inkubator dan penghindaran bias sistematik dengan penempatan tabung secara acak dalam rak terpisah, tiap rak terdiri dari satu set perlakuan yang lengkap. Perbandingan pokok kemudian dibatasi pada hubungan antara kekeruhan yang diamati pada tiap rak.

[*Catatan: Untuk beberapa tujuan, desain penetapan diatur sedemikian rupa hingga tiap satu set perlakuan terdiri dari tidak kurang dari 3 tabung untuk tiap kadar sampel dan kadar baku, dan tiap set ditempatkan dalam satu rak*].

Dengan pembatasan ini, dianjurkan menggunakan desain penetapan satu tingkat dosis dengan suatu kurva baku. Pada penetapan dengan kurva baku, buat pengenceran larutan sebanyak 5, 6 atau lebih, diantaranya satu kadar sesuai dengan kadar acuan ($S_3$) baku dan larutan uji dengan satu tingkat dosis tengah seperti tertera pada *Penyiapan Larutan Baku dan Sediaan Uji.* Suatu penetapan dipandang sebagai penetapan pendahuluan jika potensi yang dihitung kurang dari 80% atau lebih dari 125% dari yang diperkirakan pada penyiapan larutan uji persediaan. Dalam hal ini, tentukan potensi perkiraan yang sesuai dan ulangi penetapan.

Penetapan potensi secara mikrobiologi dipengaruhi oleh variabel antar-penetapan dan intra-penetapan, sehingga diperlukan dua atau lebih penetapan yang berdiri sendiri untuk perkiraan potensi yang dapat dipercaya dari penetapan sediaan tertentu atau sediaan uji. Penetapan diawali dengan pembuatan terpisah larutan persediaan dan pengenceran baik baku maupun sediaan uji, ulangi penetapan sediaan uji pada hari yang berbeda. Jika potensi perkiraan pada penetapan kedua berbeda secara signifikan dari yang pertama, ditunjukkan oleh kesalahan baku terhitung, maka lakukan satu atau lebih penetapan tambahan. Gabungan hasil suatu seri kecil penetapan yang berdiri sendiri dalam sebaran beberapa hari merupakan perkiraan potensi yang lebih dipercaya daripada satu penetapan yang besar dengan jumlah keseluruhan cawan atau tabung yang sama.

## METODE LEMPENG-SILINDER

Untuk mempersiapkan penetapan menggunakan cawan Petri, tuang 21 ml *Media 2* ke dalam masing-masing sejumlah cawan yang diperlukan, dan biarkan memadat sebagai lapisan dasar yang licin dengan ketebalan seragam, kecuali untuk amfoterisin B dan nistatin, tidak digunakan lapisan dasar yang terpisah. Untuk eritromisin, gentamisin, neomisin B, paromomisin, dan sisomisin, gunakan *Media 11.* Untuk bleomisin, gunakan 10 ml *Media 35.* Untuk dihidrostreptomisin gunakan *Media 5.* Untuk vankomisin, gunakan 10 ml *Media 8.* Untuk karbenisilin, kolistimetat natrium, kolistin, dan polimiksin B, gunakan *Media 9.* Untuk netilmisin, gunakan 20 ml *Media 11.* Tambahkan 4 ml lapisan inokula (lihat *Penyiapan Inokula* dan *Tabel 3*), buat seperti yang tertera pada masing-masing antibiotik, kecuali untuk bleomisin (gunakan 6 ml), untuk netilmisin (gunakan 5 ml), untuk nistatin dan amfoterisin B (gunakan 8 ml), putarkan cawan untuk menyebar-ratakan inokula pada permukaan dan biarkan memadat. Jatuhkan 6 buah silinder pada permukaan yang telah diinokulasi dari ketinggian 12 mm, menggunakan alat mekanik atau alat lain untk menjamin penempatannya pada radius 2,8 cm, kemudian tutup cawan untuk mencegah kontaminasi. Setelah ke-6 silinder pada tiap cawan Petri diisi dengan enceran larutan antibiotik seperti yang tertera di bawah ini, inkubasi cawan pada suhu 32° sampai 35°, atau pada suhu seperti tertera di bawah ini sesuai dengan masing-masing antibiotik selama 16 sampai 18 jam. Ambil semua silinder, ukur dan catat diameter tiap hambatan pertumbuhan hingga mendekati 0,1 mm. Inkubasi cawan pada suhu 29° sampai 31° untuk amfoterisin B dan nistatin. Inkubasi novobiosin pada suhu 34° sampai 36°. Inkubasi pada suhu 36° sampai 37,5° untuk karbenisilin, kolistimetat natrium, kolistin, dihidrostreptomisin, gentamisin, neomisin, netilmisin, paromomisin, polimiksin B, sisomisin, dan vankomisin.

Pada penetapan 1 tingkat dosis dengan kurva baku, buat pengenceran dengan 5 tingkat dosis baku ($S_1$ sampai $S_5$) dan satu tingkat dosis uji ($U_3$) yang sesuai dengan $S_3$ kurva baku, seperti yang tertera pada *Penyiapan Baku* dan *Penyiapan Sampel Uji.* Untuk memperoleh kurva baku, isi silinder selang-seling pada tiap 3 cawan dengan dosis tengah baku ($S_3$) dan tiap silinder dari 9 silinder sisanya dengan satu dari empat pengenceran larutan baku. Lakukan hal yang sama untuk 3 pengenceran baku lainnya. Untuk tiap sediaan uji, isi silinder selang-seling pada tiap 3 cawan dengan dosis tengah baku ($S_3$) dan 9 silinder sisa dengan enceran larutan uji yang sebanding ($U_3$).

## METODE TURBIDIMETRI

Pada hari penetapan, siapkan dosis yang diperlukan dengan mengencerkan larutan persediaan baku dan tiap larutan uji seperti tertera pada *Penyiapan Baku* dan *Penyiapan Sampel.* Tambahkan 1 ml tiap dosis, kecuali untuk gramisidin, tiostrepton, dan tilosin (gunakan 0,10 ml) pada masing-masing 3 tabung reaksi yang telah

disiapkan dan tempatkan 3 replikat tabung dengan posisi secara acak pada rak tabung. Secara bersamaan letakkan pada tiap rak 1 tabung atau 2 tabung kontrol yang berisi 1 ml pengencer tanpa antibiotik (lihat *Tabel 1*). Setelah selesai semua pengisian larutan (untuk kandisidin dalam waktu 30 menit ketika air ditambahkan pada *Larutan persediaan metilsulfoksida* ), tambahkan 9,0 ml inokula ke dalam tiap tabung pada rak dan setelah lengkap pengisian rak segera ditempatkan dalam inkubator atau tangas air dengan suhu yang dipertahankan pada 36° sampai 37,5° kecuali untuk kandisidin (inkubasi pada suhu 27° sampai 29°). Inkubasi tabung selama 4 sampai 5 jam, kecuali untuk kapreomisin, kloramfenikol, sikloserin, dihidrostreptomisin, spektinomisin, streptomisin, dan troleandomisin (inkubasi selama 3 sampai 4 jam), tilosin (inkubasi selama 3 sampai 5 jam), dan kandisidin (inkubasi selama 16 sampai 18 jam). Setelah inkubasi, tambahkan 0,5 ml larutan formaldehida encer ke dalam tiap tabung, kecuali untuk tilosin (panaskan rak di dalam tangas air pada suhu 80° sampai 90° selama 2 sampai 6 menit atau di dalam tangas uap selama 5 sampai 10 menit, dan biarkan sampai suhu ruang), ambil satu rak sekaligus, dan ukur transmitans atau serapannya dengan spektrofotometer yang sesuai pada 530 nm atau 580 nm (lihat *Spektrofotometer* pada bagian *Peralatan)*.

Pada penetapan 1 tingkat dosis dengan kurva baku, buat pengenceran hingga 5 tingkat dosis larutan baku ($S_1$ sampai $S_5$) dan satu tingkat dosis larutan uji ($U_3$) dari tiap sediaan sampai dengan 20 sediaan uji yang sama dengan $S_3$ baku. Buat juga satu $S_3$ tambahan sebagai uji pertumbuhan. Tambahkan 1 ml masing-masing larutan uji, kecuali untuk gramisidin, tiostrepton, dan tilosin (gunakan 0,10 ml). pada 3 tabung dan 1 ml pengencer bebas antibiotik pada 6 tabung sebagai kontrol. Letakkan secara acak satu set lengkap, termasuk 2 tabung kontrol pada satu rak tabung. Tambahkan 9,0 ml inokula, kecuali untuk tiostrepton (gunakan 10,0 ml inokula), inkubasikan, tambahkan 0,5 ml formaldehida encer dan akhiri penetapan di atas. Tetapkan masa inkubasi yang pasti dengan mengamati pertumbuhan pada kadar rujukan (dosis tengah) pengenceran baku ($S_3$).

### Cara Perhitungan

Untuk menghitung potensi dari data yang diperoleh dengan metode lempeng silinder atau turbidimetri lakukan seperti yang tertera pada *Potensi hasil interpolasi dari kurva baku* seperti yang tertera pada *Desain dan Analisis Penetapan Hayati* <81>, menggunakan metode garis lurus transformasi log dengan prosedur penyesuaian kuadrat terkecil dan uji linieritas. Bila sejumlah penetapan dari bahan uji yang sama dilakukan menggunakan kurva baku yang sama, hitung koefisien variasi dari hasil semua penetapan bahan uji. Bila lebih dari satu penetapan dilakukan untuk bahan uji dengan kurva baku yang berbeda, buat rata-rata dari dua atau lebih nilai potensi.

## UJI ENDOTOKSIN BAKTERI <201>

Uji endotoksin bakteri adalah uji untuk deteksi atau kuantitasi endotoksin bakteri yang mungkin terdapat dalam sampel yang diuji. Pengujian dilakukan menggunakan *Limulus Amebocyte Lysate* (LAL) yang diperoleh dari ekstrak air amebosit dari kepiting ladam kuda (*Limulus polyphemus* atau *Tachypleus tridentatus*) dan dibuat khusus sebagai pereaksi LAL *[Catatan Pereaksi LAL bereaksi dengan beberapa β-glukan selain endotoksin. Untuk sampel yang mengandung glukan harus digunakan pereaksi LAL yang sudah mendapat perlakuan sehingga tidak bereaksi dengan β-glukan].*

Terdapat dua tipe teknik uji, teknik pembentukan jendal gel dan teknik fotometrik. Teknik fotometrik, mencakup metode turbidimetri, yang didasarkan pada pembentukan kekeruhan setelah penguraian substrat endogen, dan metode kromogenik yang didasarkan pada pembentukan warna setelah terjadi penguraian kompleks kromogen-peptida sintetik. Lakukan salah satu dari teknik tersebut, kecuali jika dinyatakan lain dalam monografi. Jika terjadi keraguan, maka keputusan akhir didasarkan pada hasil *Teknik Pembentukan Jendal Gel*, kecuali dinyatakan lain dalam monografi.

Pada *Teknik Pembentukan Jendal Gel*, penetapan titik akhir reaksi dilakukan dengan membandingkan langsung enceran dari zat uji dengan enceran endotoksin baku, dan jumlah endotoksin dinyatakan dalam unit Endotoksin FI.

Pereaksi LAL diformulasikan juga untuk digunakan dalam pengujian turbidimetri dan kolorimetri, maka pengujian-pengujian tersebut dapat digunakan untuk memenuhi persyaratan yang ditetapkan. Kedua uji ini memerlukan pembuatan kurva regresi baku dan kandungan endotoksin dari zat uji ditetapkan dengan interpolasi dari kurva tersebut. Prosedur meliputi inkubasi selama waktu yang telah ditetapkan dari endotoksin yang bereaksi dan larutan kontrol dengan pereaksi LAL, dan pembacaan serapan cahaya pada panjang gelombang yang sesuai. Pengukuran titik akhir pada prosedur secara turbidimetri, pembacaan dilakukan segera pada akhir masa inkubasi. Pengukuran titik akhir pada prosedur secara kolorimetri, reaksi dihentikan pada akhir dari waktu yang telah ditetapkan, dengan penambahan zat pemutus-reaksi-enzim, sebelum pengukuran. Pada penetapan kadar secara kinetik (turbidimetri dan kolorimetri), serapan diukur selama periode reaksi dan dari pengukuran tersebut ditetapkan nilai kecepatan reaksi.

### ALAT DAN ALAT GELAS

Depirogenasi seluruh peralatan gelas dan bahan tahan panas lainnya dalam oven udara panas menggunakan proses yang telah divalidasi *[Catatan Prosedur untuk uji validasi inaktivasi endotoksin, lihat*

*Sterilisasi Panas Kering dalam Sterilisasi dan Jaminan Sterilitas untuk Bahan Kompendial <1371>. Gunakan pereaksi LAL dengan sensitivitas tidak kurang dari 0,15 unit Endotoksin FI per ml].*

Umumnya waktu dan suhu minimum yang digunakan adalah 30 menit pada 250°. Jika menggunakan Peralatan plastik, misalnya sumuran mikro dan *"pipet tips"* untuk pipet otomatis, gunakan hanya yang sudah dibuktikan bebas endotoksin dan tidak akan mengganggu pengujian. *[Catatan Pada bagian ini, istilah tabung dimaksudkan untuk semua wadah, misalnya sumur mikro-titer].*

## BAKU PEMBANDING DAN BAKU KONTROL ENDOTOKSIN

Baku pembanding endotoksin adalah *Endotoksin BPFI* yang telah diketahui potensinya dalam unit Endotoksin FI per vial. Konstitusikan seluruh isi vial dengan 5,0 ml *Air Pereaksi LAL* [*Catatan Air pereaksi LAL adalah Air Steril untuk Injeksi atau air lain yang tidak menunjukkan reaksi spesifik dengan pereaksi LAL yang akan digunakan, pada batas sensitivitas pereaksi.*]. Campur dengan pengocok vorteks secara *intermiten* selama 30 menit. Gunakan larutan pekat ini untuk membuat seri pengenceran yang sesuai. Simpan larutan pekat dalam lemari pendingin, selama tidak lebih dari 14 hari untuk membuat pengenceran berikutnya. Sebelum digunakan kocok kuat dengan pengocok vorteks selama tidak kurang dari 3 menit. Campur setiap enceran tidak kurang dari 30 detik sebelum membuat pengenceran berikutnya. Enceran tidak boleh disimpan karena menyebabkan hilangnya aktivitas oleh penyerapan, kecuali ada data penunjang tentang hal ini.

## PENYIAPAN UJI

Gunakan Pereaksi LAL yang sudah ditetapkan kepekaannya sesuai dengan yang tertera pada etiket.

Keabsahan hasil uji untuk endotoksin bakteri ini memerlukan pembuktian yang cukup bahwa contoh bahan atau larutan, pencuci, atau ekstrak yang digunakan pada uji, tidak menghambat atau memacu reaksi atau dapat mengganggu pengujian dengan cara apapun. Validasi dilakukan dengan *Uji penghambatan atau pemacuan* sebagaimana yang diuraikan pada tiga teknik yang telah disebutkan sebelumnya. Dalam uji ini harus dimasukkan kontrol negatif yang sesuai. Validasi harus diulang jika sumber Pereaksi LAL atau metode pembuatan atau formulasi bahan berubah.

### PENYIAPAN LARUTAN UJI

Siapkan larutan uji dengan melarutkan atau mengencerkan obat, atau ekstraksi alat kesehatan dengan *Air Pereaksi LAL*. Beberapa bahan atau sediaan mungkin lebih baik dilarutkan, diencerkan atau diekstraksi dalam larutan mengandung air lainnya. Jika perlu, atur pH larutan (atau hasil pengenceran) yang akan diuji hingga pH campuran pereaksi LAL dan larutan uji terletak pada rentang pH yang ditentukan oleh produsen pereaksi LAL. Biasanya digunakan pada produk dengan rentang pH 6,0-8,0. Pengaturan pH dapat dilakukan dengan penambahan asam, basa atau larutan dapar yang sesuai dengan rekomendasi produsen pereaksi LAL. Asam dan basa dapat dibuat dari konsentrat atau padatan dengan *Air Pereaksi LAL* dalam wadah bebas endotoksin. Larutan dapar harus divalidasi bebas endotoksin dan faktor pengganggu.

## PENETAPAN PENGENCERAN MAKSIMUM YANG ABSAH (PMA)

Pengenceran Maksimum Absah adalah pengenceran maksimum yang diperbolehkan dari suatu contoh agar batas endotoksin dapat ditetapkan. Pengenceran maksimum yang absah sesuai untuk injeksi atau larutan pemberian parenteral dalam bentuk terkonstitusi atau diencerkan pada pemberian , atau jika diperlukan untuk jumlah obat dalam bobot jika volume sediaan obat yang diberikan bervariasi. Bila batas kadar endotoksin dalam monografi dinyatakan dalam volume (dalam unit Endotoksin FI per ml), maka untuk memperoleh faktor PMA, batas kadar dibagi dengan kepekaan, $\lambda$ (dalam unit Endotoksin FI per ml), dari pereaksi LAL yang digunakan untuk penetapan. Bila batas kadar endotoksin dalam masing – masing monografi dinyatakan dalam bobot atau unit dari zat aktif (dalam unit Endotoksin FI per mg atau unit Endotoksin FI per unit), kalikan batas kadar endotoksin dengan kadar (dalam mg per ml atau dalam unit per ml) obat dalam larutan uji atau larutan terkonstitusi sesuai dengan petunjuk pada etiket, bila diperlukan, dan bagi hasil perkalian dengan $\lambda$ hingga diperoleh faktor PMA. Faktor PMA yang diperoleh adalah faktor batas pengenceran untuk penyiapan uji yang absah.

## PENETAPAN BATAS ENDOTOKSIN

1)Batas endotoksin obat parenteral, ditetapkan berdasarkan dosis, sama dengan K/M *(Catatan K adalah 5 unit Endotoksin FI per kg bobot badan untuk semua cara pemberian selain dari intratekal [K adalah 0,2 unit Endotoksin FI per kg bobot badan]. Untuk sediaan radiofarmaka yang tidak diberikan secara intratekal, batas endotoksin dihitung sebagai 175/V, V adalah dosis maksimum dalam ml yang direkomendasikan. Untuk sediaan radiofarmaka yang diberikan secara intratekal, batas endotoksin ditetapkan dengan rumus 14/V. Untuk formulasi [biasanya produk antikanker] diberikan berdasarkan $m^2$ luas permukaan tubuh, dengan rumus K/M, K= 5 unit Endotoksin FI per kg bobot badan dan M adalah [ dosis maksimum/$m^2$/jam x 1,80 $m^2$]/ 70 kg)*

K adalah dosis ambang pirogenik endotoksin pada manusia per kg berat badan, dan M sama dengan dosis

maksimum produk pada manusia per kg berat badan dalam periode satu jam. Dalam masing-masing monografi, batas endotoksin obat parenteral dinyatakan dalam unit, misalnya unit Endotoksin FI/ml, unit Endotoksin FI/mg atau unit Endotoksin FI/unit aktivitas biologi.

## CARA JENDAL GEL

Cara jendal gel mendeteksi atau mengkuantitasi endotoksin berdasarkan pembentukan jendal dari pereaksi LAL dengan adanya endotoksin. Konsentrasi endotoksin yang dibutuhkan untuk menjendalkan lisat pada kondisi standar, dinyatakan sebagai kepekaan pereaksi LAL yang tertera pada etiket. Untuk memastikan presisi dan keabsahan pengujian, lakukan uji konfirmasi kepekaan pereaksi LAL yang tercantum dalam etiket dan uji faktor pengganggu seperti yang tertera dalam *Uji persiapan cara jendal gel*.

### Uji Persiapan Cara Jendal Gel

### Uji Konfirmasi Kepekaan Pereaksi LAL

Lakukan konfirmasi kepekaan pereaksi yang tertera pada etiket menggunakan tidak kurang dari 1 vial untuk setiap lot pereaksi LAL. Buat pengenceran seri kelipatan 2 dari *Endotoksin BPFI* dalam *Air Pereaksi LAL*, hingga kadar 2λ; 0,5λ; dan 0,25λ adalah kepekaan pereaksi LAL yang tertera pada etiket (unit Endotoksin FI /ml). Lakukan uji pada 4 kadar larutan baku, dalam 4 replikasi termasuk kontrol negatif. Uji konfirmasi kepekaan lisat dilakukan bila menggunakan lot pereaksi LAL baru atau bila ada perubahan dalam kondisi uji yang dapat mempengaruhi hasil uji.

Campur pereaksi LAL dengan sejumlah volume sama (0,1 ml) larutan baku dari masing-masing kadar dalam tiap tabung reaksi. Jika digunakan vial atau ampul uji tunggal berisi pereaksi LAL kering beku, tambahkan larutan langsung ke dalam vial atau ampul. Inkubasi campuran reaksi dalam waktu yang tetap sesuai dengan petunjuk produsen pereaksi LAL (biasanya 37 ±1°, selama 60 ± 2 menit), hindari getaran. Untuk menguji integritas gel, ambil setiap tabung langsung dari inkubator dan balikkan 180° secara perlahan-lahan. Jika telah terbentuk gel yang kuat, yang tetap di tempatnya walaupun telah dibalik, catat sebagai hasil positif. Jika gel tidak terbentuk atau gel yang terbentuk jatuh ketika dibalik, maka hasil dinyatakan negatif. Uji dinyatakan tidak absah, kecuali larutan baku kadar terendah memberikan hasil negatif pada semua replikasi uji.

Titik akhir adalah kadar terendah yang masih memberikan hasil positif dari satu seri pengenceran . Hitung nilai rata-rata dari logaritma kadar titik akhir dan hitung antilogaritma dari nilai rata-rata menggunakan rumus berikut:

Rata-rata geometrik kadar titik akhir = antilog ($\Sigma e/f$)

$\Sigma e$ adalah jumlah logaritma kadar titik akhir dari seri pengenceran yang digunakan; dan $f$ adalah jumlah replikasi. Rata-rata geometrik kadar titik akhir adalah hasil pengukuran kepekaan pereaksi LAL (unit Endotoksin FI/ml). Jika hasil pengukuran kepekaan tidak kurang dari 0,5λ dan tidak lebih dari 2λ, maka kepekaan yang tercantum di etiket dapat diterima untuk digunakan dalam pelaksanaan pengujian dengan lisat.

### Uji Faktor Pengganggu pada Cara Jendal Gel

Siapkan larutan A, B, C, dan D seperti yang tertera pada *Tabel 1* dan lakukan uji penghambatan atau pemacuan pada larutan uji yang diencerkan lebih kecil dari PMA, tidak mengandung endotoksin, dan ikuti prosedur dalam *Uji konfirmasi kepekaan pereaksi LAL*. Rata-rata geometrik kadar titik akhir larutan B dan C, ditetapkan dengan menggunakan persamaan uji di atas.

Uji ini harus diulang jika terjadi perubahan kondisi yang dapat mempengaruhi hasil uji. Uji dinyatakan tidak absah kecuali larutan A dan D memberikan hasil negatif, dan hasil larutan C sesuai dengan kepekaan yang tertera pada etiket.

Jika kepekaan lisat yang diperoleh dalam larutan uji pada larutan B tidak kurang dari 0,5λ dan tidak lebih dari 2λ, maka larutan uji tidak mengandung faktor pengganggu pada kondisi uji yang digunakan. Jika tidak, berarti larutan uji mengandung faktor penggangu.

Jika contoh yang diuji tidak memberikan hasil yang sesuai pada pengenceran yang digunakan, ulangi uji menggunakan pengenceran yang lebih besar, tetapi tidak boleh melebihi PMA. Penggunaan lisat yang lebih peka, memungkinkan pengenceran contoh lebih besar, dan dalam hal ini mengurangi faktor pengganggu.

Gangguan dapat diatasi dengan perlakuan yang sesuai misalnya penyaringan, netralisasi, dialisis, atau pemanasan. Untuk memastikan bahwa perlakuan yang dipilih efektif menghilangkan gangguan tanpa menghilangkan endotoksin, lakukan pengujian di bawah ini menggunakan sediaan uji dengan penambahan *Endotoksin BPFI* sesuai dengan perlakuan yang dipilih.

### Uji Batas Jendal Gel

Uji ini dilakukan jika dalam monografi disebutkan batas endotoksin.

**Prosedur** Siapkan larutan A, B, C dan D seperti tertera pada *Tabel 2* dan lakukan pengujian larutan ini mengikuti prosedur *Uji konfirmasi kepekaan pereaksi LAL*, seperti yang tertera pada *Uji persiapan cara jendal gel.*

**Tabel 1. Penyiapan Larutan untuk Uji Faktor Pengganggu pada Cara Jendal Gel**

| Larutan | Konsentrasi endotoksin/Larutan yang ditambah endotoksin | Pengencer | Faktor pengencer | Kadar awal endotoksin | Jumlah replikasi |
|---|---|---|---|---|---|
| A[a] | 0 / larutan uji | ---- | ---- | ---- | 4 |
| B[b] | 2λ/ larutan uji | larutan sampel | 1 | 2λ | 4 |
| | | | 2 | 1λ | 4 |
| | | | 4 | 0,5λ | 4 |
| | | | 8 | 0,25λ | 4 |
| C[c] | 2λ/ *Air Pereaksi LAL* | *Air Pereaksi LAL* | 1 | 2λ | 2 |
| | | | 2 | 1λ | 2 |
| | | | 4 | 0,5λ | 2 |
| | | | 8 | 0,25λ | 2 |
| D[d] | 0/*Air Pereaksi LAL* | ---- | ---- | ---- | 2 |

[a] Larutan A : larutan uji dari contoh yang bebas endotoksin
[b] Larutan B : larutan uji faktor pengganggu
[c] Larutan C : larutan kontrol positif kepekaan pereaksi LAL sesuai etiket
[d] Larutan D : larutan kontrol negatif air pereaksi LAL

**Tabel 2. Penyiapan Larutan untuk Uji Batas Endotoksin dengan Cara Jendal Gel**

| Larutan* | Kadar Endotoksin/Larutan yang ditambah endotoksin | Jumlah replikasi |
|---|---|---|
| A | 0/ larutan sampel yang diencerkan | 2 |
| B | 2λ/ larutan sampel yang diencerkan | 2 |
| C | 2λ/*Air Pereaksi LAL* | 2 |
| D | 0 / *Air Pereaksi LAL* | 2 |

*Siapkan larutan A dan kontrol positif larutan B dengan pengenceran tidak melebihi PMA dan lakukan seperti yang tertera pada *Uji faktor pengganggu pada cara jendal gel*, dalam *Uji persiapan cara jendal gel*. Kontrol positif larutan B dan C mengandung endotoksin baku dengan konsentrasi dua kali kepekaan pereaksi LAL yang tertera pada etiket. Kontrol negatif larutan D, adalah *Air Pereaksi LAL*.

**Interpretasi** Uji tidak absah kecuali kedua replikasi kontrol positif larutan B dan C memberikan hasil positif dan kedua kontrol negatif larutan D memberikan hasil negatif. Sediaan uji memenuhi syarat jika diperoleh hasil negatif pada kedua tabung reaksi yang berisi larutan A, dan tidak memenuhi syarat jika diperoleh hasil positif.

Ulangi pengujian jika diperoleh hasil positif pada satu tabung reaksi berisi larutan A dan hasil negatif pada tabung lainnya. Sediaan uji memenuhi syarat jika diperoleh hasil negatif pada kedua tabung reaksi pada pengujian ulang. Jika pada pengujian ulang tetap diperoleh hasil positif, pengujian diulang dengan pengenceran lebih besar tetapi tidak melebihi PMA.

**Tabel 3. Penyiapan Larutan untuk Penetapan Kadar Endotoksin Bakteri dengan Cara Jendal Gel**

| Larutan | Kadar endotoksin/ Larutan yang ditambah endotoksin | Pengencer | Faktor pengencer | Kadar awal endotoksin | Jumlah replikasi |
|---|---|---|---|---|---|
| A[a] | 0 / larutan uji | *Air Pereaksi LAL* | 1 | - | 2 |
| | | | 2 | - | 2 |
| | | | 4 | - | 2 |
| | | | 8 | - | 2 |
| B[b] | 2λ/ larutan uji | - | 1 | 2λ | 2 |
| C[c] | 2λ/*Air Pereaksi LAL* | *Air Pereaksi LAL* | 1 | 2λ | 2 |
| | | | 2 | 1λ | 2 |
| | | | 4 | 0,5λ | 2 |
| | | | 8 | 0,25λ | 2 |
| D[d] | 0 / *Air Pereaksi LAL* | - | - | - | 2 |

[a] Larutan A : larutan uji pada pengenceran tidak lebih dari PMA dengan ***Uji faktor pengganggu pada cara jendal gel*** telah dilakukan. Pengenceran larutan uji berikutnya tidak boleh lebih dari PMA. Gunakan *Air Pereaksi LAL* untuk membuat seri pengenceran dalam empat tabung berisi larutan uji dengan kadar 1, $^1/_2$, $^1/_4$, dan $^1/_8$, relatif terhadap larutan A. Dapat digunakan pengenceran lain jika sesuai.

[b] Larutan B : Larutan A mengandung endotoksin baku pada kadar 2λ (kontrol positif)

[c] Larutan C : Dua seri dari 4 tabung *Air Pereaksi LAL* mengandung endotoksin baku dengan kadar berturut-turut 2λ, λ, 0,5λ dan 0,25λ.

[d] Larutan D : *Air Pereaksi LAL* (kontrol negatif).

### Penetapan Kadar Endotoksin Bakteri dengan Cara Jendal Gel

Penetapan kadar ini menghitung jumlah endotoksin bakteri dalam *Larutan uji* dengan cara titrasi.

**Prosedur** Siapkan laruran A,B,C dan D seperti yang tertera pada *Tabel 3*, dan uji larutan ini mengikuti prosedur seperti yang tertera pada *Uji konfirmasi kepekaan pereaksi LAL*, dalam *Uji persiapan cara jendal gel.*

**Perhitungan dan Interpretasi** Uji tidak absah kecuali kondisi berikut dipenuhi: (1) Kedua replikasi dari kontrol negatif larutan D adalah negatif; (2) Kedua replikasi dari kontrol positif larutan B adalah positif; (3) Rata-rata geometrik kadar titik akhir larutan C berada dalam rentang 0,5 - 2.

Untuk menentukan kadar endotoksin dalam larutan A, hitung kadar titik akhir setiap seri replikasi dari pengenceran dengan mengalikan tiap faktor pengenceran titik akhir dengan. Kadar endotoksin dalam sampel adalah rata-rata geometrik kadar titik akhir replikasi (lihat rumus seperti yang tertera pada *Uji konfirmasi kepekaan pereaksi* LAL, dalam *Uji persiapan cara jendal gel*). Jika pengujian dilakukan dengan mengencerkan larutan uji, hitung kadar endotoksin dalam larutan uji awal dikalikan dengan faktor pengenceran. Jika tidak ada pengenceran larutan uji yang positif dalam pengujian yang absah, laporkan kadar endotoksin kurang dari (jika enceran larutan uji yang diuji kurang dari , dikalikan faktor pengenceran terkecil dari larutan uji). Jika semua pengenceran positif, kadar endotoksin dilaporkan sama atau lebih besar dari faktor pengenceran terbesar dikalikan. (Misalnya: Faktor pengenceran awal 8 kali pada Tabel 3).

Bahan memenuhi syarat jika kadar endotoksin kurang dari nilai yang dinyatakan dalam masing-masing monografi.

## CARA FOTOMETRIK

Metode turbidimetri mengukur peningkatan kekeruhan. Berdasarkan prinsip pengujian yang digunakan, teknik ini diklasifikasikan menjadi turbidimetri titik akhir dan turbidimetri kinetik. Cara turbidimetri titik akhir didasarkan pada hubungan kuantitatif antara kadar endotoksin dan kekeruhan (serapan atau transmisi) dari campuran reaksi pada akhir masa inkubasi. Cara turbidimetri kinetik dapat dilakukan dengan dua cara: mengukur waktu yang dibutuhkan untuk mencapai nilai serapan yang telah ditetapkan atau kecepatan pembentukan kekeruhan.

Metode kromogenik mengukur kromofor yang dilepaskan dari peptida kromogenik yang sesuai, yang dihasilkan dari reaksi antara endotoksin dengan pereaksi LAL. Berdasarkan prinsip pengujian yang digunakan, teknik ini diklasifikasikan sebagai teknik kromogenik titik akhir atau kromogenik kinetik. Cara kromogenik titik akhir didasarkan pada hubungan kuantitatif antara kadar endotoksin dan pelepasan kromofor pada akhir masa inkubasi. Cara kromogenik kinetik dapat dilakukan dengan mengukur waktu yang dibutuhkan untuk mencapai nilai serapan yang telah ditentukan atau kecepatan pembentukan warna.

Seluruh pengujian fotometrik dilakukan pada suhu inkubasi yang direkomendasikan oleh produsen pereaksi LAL, umumnya 37 1.

### Uji Persiapan Cara Fotometrik

Untuk menjamin presisi atau keabsahan dari cara turbidimetri dan kromogenik, dilakukan uji persiapan untuk memverifikasi kriteria kurva baku yang absah dan larutan uji tidak menghambat atau memacu reaksi. Validasi ulang metode pengujian diperlukan jika terjadi perubahan kondisi yang dapat berpengaruh terhadap hasil uji.

**Verifikasi Kriteria Kurva Baku** Buat pengenceran larutan baku endotoksin, tidak kurang dari tiga kadar untuk membuat kurva baku. Lakukan pengujian menggunakan tidak kurang dari tiga replikasi untuk masing-masing kadar endotoksin baku, sesuai rekomendasi produsen pereaksi LAL (dengan memperhatikan perbandingan volume, waktu inkubasi, suhu, pH dan lain-lain). Jika rentang yang diinginkan dalam metode kinetik lebih besar dari dua log, maka harus dimasukkan larutan baku tambahan, agar setiap kenaikan log tetap berada dalam rentang kurva baku. Nilai absolut dari koefisien korelasi, $|r|$, harus lebih besar atau sama dengan 0,980 untuk rentang kadar endotoksin sesuai rekomendasi produsen pereaksi LAL.

**Uji Faktor Pengganggu Cara Fotometrik** Pilih satu kadar endotoksin pada atau di sekitar pertengahan kurva baku endotoksin. Siapkan larutan A, B, C dan D seperti yang tertera pada *Tabel 4.* Lakukan uji terhadap larutan A, B, C dan D sekurang-kurangnya duplo sesuai petunjuk penggunaan untuk pereaksi LAL yang digunakan (dengan memperhatikan volume larutan uji dan pereaksi LAL, perbandingan volume larutan uji terhadap pereaksi LAL, waktu inkubasi dan lain-lain).

Hitung rata-rata perolehan kembali endotoksin yang ditambahkan dengan cara mengurangi kadar rata-rata endotoksin dalam larutan (jika ada) dengan jumlah endotoksin yang ditambahkan. Agar dapat dinyatakan bebas dari faktor pengganggu pada kondisi pengujian, hasil pengukuran kadar endotoksin yang ditambahkan pada larutan uji harus berada pada rentang 50-200% dari

kadar endotoksin yang ditambahkan setelah dikurangi dengan endotoksi yang terdeteksi dalam larutan uji yang tidak ditambahkan endotoksin.

Jika perolehan kembali endotoksin berada di luar rentang yang ditetapkan, maka faktor pengganggu harus dihilangkan dengan cara seperti yang tertera pada *Uji faktor pengganggu untuk cara jendal gel* dalam *Uji persiapan cara jendal gel.* Memvalidasi perlakuan dengan mengulangi *Uji faktor pengganggu pada cara jendal gel.*

### Prosedur Cara Fotometrik

Lakukan prosedur seperti yang tertera pada *Uji faktor pengganggu pada cara fotometrik* dalam *Uji persiapan cara fotometrik.*

### Perhitungan Untuk Cara Fotometrik

Hitung kadar endotoksin dari tiap-tiap replikasi larutan uji A, menggunakan kurva baku yang dibuat dengan seri kontrol positif larutan C. Uji tidak absah kecuali kondisi berikut dipenuhi: (1) Hasil kontrol positif larutan C memenuhi persyaratan validasi yang ditetapkan pada *Verifikasi kriteria kurva baku* dalam *Uji persiapan cara fotometrik*; (2) Perolehan kembali endotoksin, dihitung dari konsentrasi endotoksin larutan B setelah dikurangi konsentrasi endotoksin larutan A, berada pada rentang 50 – 200%; dan (3) Hasil kontrol negatif larutan D tidak melebihi batas nilai blangko yang dipersyaratkan dalam uraian pereaksi LAL yang digunakan.

### Penafsiran Hasil Cara Fotometrik

Pada penetapan kadar secara fotometrik, sediaan uji memenuhi syarat jika rata-rata kadar endotoksin dari replikasi larutan A, setelah koreksi pengenceran dan kadar, lebih kecil dari batas endotoksin contoh.▪

**Tabel 4. Penyiapan Larutan untuk Uji Faktor Pengganggu pada Cara Fotometrik**

| Larutan | Kadar endotoksin | Larutan yang ditambah endotoksin | Jumlah replika |
|---|---|---|---|
| A[a] | 0 | Larutan uji | Tidak kurang dari 2 |
| B[b] | Kadar tengah pada kurva baku | Larutan uji | Tidak kurang dari 2 |
| C[c] | Minimal 3 kadar (kadar terendah sama dengan λ) | *Air Pereaksi LAL* | Masing-masing tidak kurang dari 2 |
| D[d] | 0 | *Air Pereaksi LAL* | Tidak kurang dari 2 |

[a] Larutan A : Larutan uji, dapat diencerkan tidak lebih encer dari PMA

[b] Larutan B : Larutan uji dengan pengenceran yang sama dengan Larutan A mengandung endotoksin yang ditambahkan pada kadar yang setara atau mendekati kadar tengah pada kurva baku.

[c] Larutan C : Larutan endotoksin baku pada kadar sebagaimana yang digunakan dalam validasi metode seperti yang tertera pada *Verifikasi kriteria kurva baku* dalam *Uji persiapan cara fotometrik* (seri kontrol positif).

[d] Larutan D : *Air Pereaksi LAL* (kontrol negatif).

## ▪DIMETILANILIN <362>

Uji batas berikut digunakan sebagai prosedur umum, bila dinyatakan pada masing-masing monografi untuk menetapkan dimetilanilin -penangkap asam klorida yang mungkin terbawa selama proses- dalam suatu zat secara kromatografi gas.

**Larutan baku internal** Kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi, buat larutan naftalena dalam *sikloheksana P* dengan kadar lebih kurang 50 µg per ml.

**Larutan baku** Kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi, timbang saksama lebih kurang 50 mg N,N–dimetilanilin masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, tambahkan 25 ml *asam klorida 1 N*, goyangkan hingga larut, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 5 ml larutan ke dalam labu tentukur 250-ml, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 1 ml larutan masukkan ke dalam tabung sentrifuga yang sesuai, tambahkan 5,0 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 1,0 ml *Larutan baku internal,* kocok kuat selama 1 menit, dan sentrifus. Gunakan beningan sebagai *Larutan baku.*

**Larutan uji** Kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi, timbang saksama lebih kurang 1 g zat uji, masukkan ke dalam tabung sentrifuga yang sesuai, tambahkan 5,0 ml *natrium hidroksida 1 N* dan 1,0 ml *Larutan baku internal,* kocok kuat selama 1 menit, dan sentrifus. Gunakan beningan sebagai *Larutan uji.*

**Sistem kromatografi** Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 2 mm x 2 m berisi bahan pengisi 3% fase cair *G3* pada partikel penyanggga *S1A* tersilanisasi, pertahankan suhu pada 120. Gunakan *nitrogen P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 30 ml per menit.

**Prosedur** Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (dengan rentang 2 µl hingga 20 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Perbandingan respons puncak dimetilanilin terhadap puncak naftalena yang diperoleh dari *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku* (20 bpj). ▪

# BAHAN PARTIKULAT DALAM INJEKSI <751>

Bahan partikulat berupa zat asing yang bergerak dan asalnya tidak tentu, kecuali gelembung gas, yang tidak dapat dikuantitasi dengan analisis kimia karena jumlah materinya yang kecil dan komposisi yang heterogen. Larutan injeksi, termasuk larutan yang dikonstitusikan dari zat padat steril untuk penggunaan parenteral, harus bebas dari partikel yang dapat diamati pada pemeriksaan secara visual. Uji yang disebutkan di sini adalah uji fisika yang bertujuan menghitung partikel asing subvisibel dalam rentang ukuran tertentu.

Prosedur mikroskopik dan pengaburan cahaya untuk penetapan bahan partikulat diuraikan di sini. Bab ini memberikan pendekatan uji dua tahap. Larutan injeksi mula-mula diuji dengan prosedur pengaburan cahaya (tahap 1). Jika tidak memenuhi batas yang ditetapkan, larutan uji harus memenuhi prosedur mikroskopik (tahap 2) dengan batas-batas tersendiri. Jika larutan uji, karena alasan teknis, tidak dapat diuji secara pengaburan cahaya, dapat digunakan uji mikroskopik saja. Dalam tiap kasus diperlukan dokumentasi yang menunjukkan bahwa prosedur pengaburan cahaya tidak mampu menguji larutan injeksi, atau memberikan hasil yang tidak absah. Diharapkan bahwa sebagian besar sediaan akan memenuhi persyaratan atas dasar uji pengaburan cahaya saja, tetapi mungkin juga sediaan tertentu memerlukan uji pengaburan cahaya yang diikuti dengan uji mikroskopik, untuk memastikan kesesuaian terhadap persyaratan.

Semua injeksi volume besar untuk infus dosis tunggal, dan injeksi volume kecil yang monografinya menetapkan persyaratan, harus memenuhi batas bahan partikulat seperti yang tertera pada uji yang digunakan, kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi. Injeksi yang dimaksudkan hanya untuk penggunaan intramuskular dan subkutan dikecualikan dari persyaratan pada bab ini.

Tidak semua formulasi injeksi dapat diamati partikelnya dengan salah satu atau kedua cara uji tersebut. Tiap produk yang bukan larutan sempurna, yang kejernihan dan viskositasnya menyerupai air, dapat menghasilkan data yang menyimpang pada pemeriksaan dengan metode penghitungan pengaburan cahaya. Bahan demikian dapat diperiksa dengan metode mikroskopik. Contoh,: emulsi, koloid, dan sediaan liposomal. Demikian pula, produk yang menghasilkan udara atau gelembung gas jika dimasukkan ke dalam sensor, misalnya formula dapar bikarbonat, juga memerlukan uji mikroskopik. Jika terjadi keraguan pada penerapan metode uji, sebagai acuan digunakan metode yang tertera pada masing-masing monografi. Batas yang lebih tinggi sesuai untuk sediaan tertentu, dan akan diuraikan dalam masing-masing monografi.

Pada beberapa keadaan, viskositas bahan uji mungkin cukup tinggi, sehingga menghalangi pemeriksaan dengan kedua metode Uji. Dalam hal ini dapat dibuat pengenceran kuantitatif seperlunya dengan pengencer yang sesuai untuk menurunkan viskositas, sehingga pemeriksaan dapat dilakukan.

Pada uji yang diuraikan di bawah ini, untuk injeksi volume besar dan injeksi volume kecil, hasil yang diperoleh dari pengamatan unit tersendiri atau kelompok unit terhadap bahan partikulat, tidak dapat diekstrapolasikan dengan pasti pada unit lain yang tidak diuji.

Harus dilakukan rancangan pengambilan contoh yang memenuhi syarat secara statistik berdasarkan sejumlah faktor operasional yang diketahui, jika akan ditarik kesimpulan yang absah dari data yang diamati, untuk menentukan tingkat bahan partikulat pada sekelompok besar unit. Rancangan pengambilan contoh harus didasarkan atas pertimbangan volume produk, banyaknya partikel yang secara historis ditemukan dibandingkan dengan batas yang ditentukan, distribusi ukuran partikel-partikel yang ada, dan variabilitas banyaknya partikel antar unit.

## UJI HITUNG PARTIKEL SECARA HAMBURAN CAHAYA

Baku Pembanding *Hitung Partikel BPFI*

Uji ini dapat digunakan untuk injeksi volume besar yang menurut etiket berisi lebih dari 100 ml, kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi. Pada uji ini dihitung partikel tersuspensi, padat ataupun cair. Uji ini juga dapat digunakan untuk injeksi volume kecil dosis tunggal atau dosis ganda yang menurut etiket berisi 100 ml atau kurang, dalam larutan atau dalam larutan yang dikonstitusikan dari zat padat steril, jika uji bahan partikulat dipersyaratkan pada masing-masing monografi. Sediaan yang dalam masing-masing monografinya mempersyaratkan penandaan bahwa sediaan tersebut dapat digunakan dengan penyaringan akhir, dikecualikan dari persyaratan ini.

### Alat Uji

Alat uji ini terdiri dari sistem elektronik, penghitung partikel yang ada dalam cairan, yang memanfaatkan sensor pengaburan cahaya beserta perangkat pengumpan sampel yang sesuai. Beragam alat sejenis ini yang sesuai tersedia di pasaran. Pelaksana uji bertanggung jawab untuk memastikan kesesuaian parameter operasional peralatan dengan akurasi dan presisi hasil uji yang diperlukan, dan untuk memberikan pelatihan yang memadai kepada pelaksana teknis uji.

Perlu dicatat tujuan akhir pada uji farmakope, bahwa penghitung partikel mampu menilai ukuran dan menghitung jumlah partikel dalam larutan injeksi yang diuji secara reprodusibel. Peralatan yang tersedia berkisar dari sistem yang menggunakan kalibrasi dan pembakuan secara manual, hingga sistem canggih yang menggabungkan perangkat keras dan perangkat lunak untuk prosedur pembakuan. Jadi, tidak mungkin menetapkan metode yang pasti untuk standarisasi alat, perlu ditekankan bahwa hasil akhir lebih diperlukan

pada prosedur standarisasi, dari pada metode untuk mencapai hasil tersebut. Bagian ini dimaksudkan untuk menekankan kriteria yang harus dipenuhi oleh sistem dari pada metode khusus untuk penetapannya.

Pelaksana uji bertanggung jawab untuk menerapkan berbagai metode standarisasi yang tepat untuk alat tertentu. Kriteria operasional yang kritis terdiri dari hal berikut.

**Batas Jumlah Partikel Sensor** Gunakan alat yang mempunyai batas jumlah maksimum partikel per ml, yang ditetapkan oleh produsen, lebih besar dari jumlah partikel dalam bahan uji. Batas jumlah partikel yang ditetapkan oleh produsen untuk suatu sensor dinyatakan sebagai tingkat penghitungan dimana penghitungan kebetulan akibat adanya dua atau lebih partikel dalam volume yang dicakup secara bersamaan oleh sensor, kurang dari 10% dari jumlah partikel berukuran 10µm yang terhitung.

**Rentang Dinamik Sensor** Rentang dinamik alat yang digunakan (rentang ukuran partikel yang dapat diukur dan dihitung) harus mencakup ukuran partikel terkecil yang akan dihitung dalam bahan uji.

## Pembakuan Instrumen

Pembahasan berikut mengenai pembakuan instrumen menekankan pada kriteria kinerja dari pada metode khusus untuk kalibrasi atau pembakuan sistem instrumen tertentu. Pendekatan ini tampak pada uraian kalibrasi, yang harus mempertimbangkan metode manual maupun metode yang berdasarkan perangkat keras, perangkat lunak, atau penggunaan alat uji elektronik. Kualifikasi instrumen yang sesuai sangat penting agar kinerja uji memenuhi persyaratan. Karena dapat digunakan instrumen dengan merk yang berbeda-beda, pelaksana uji bertanggung jawab untuk memastikan bahwa penghitung yang digunakan beroperasi sesuai dengan petunjuk khusus dari produsen; prinsip yang harus diikuti untuk memastikan bahwa instrumen beroperasi dalam batas-batas yang dapat diterima ditetapkan di bawah ini.

Informasi berikut untuk pembakuan instrumen membantu memastikan bahwa akurasi volume contoh, laju aliran contoh, kurva respon ukuran partikel, resolusi sensor dan akurasi penghitungan sesuai dengan kinerja uji. Lakukan prosedur ini dengan selang waktu tidak lebih dari enam bulan.

### AKURASI VOLUME CONTOH

Karena banyaknya partikel dalam sejumlah contoh berbanding lurus dengan volume cairan contoh, perlu diketahui bahwa akurasi pengambilan contoh ada dalam rentang tertentu. Untuk penetapan volume contoh, tetapkan volume kosong (tara) pengumpan contoh dengan air suling atau air deionisasi yang telah disaring melalui saringan dengan porositas 1,2 µm atau lebih kecil. Pindahkan volume tertentu air suling atau air deionisasi yang telah disaring, yang lebih besar dari volume contoh ke dalam wadah, dan timbang. Ambil sejumlah volume contoh menggunakan alat yang sesuai melalui alat pengumpan contoh, dan timbang lagi wadahnya. Tetapkan volume contoh dengan mengurangi gabungan volume contoh dan tara dengan volume tara. Pastikan bahwa nilai yang diperoleh dalam batas 5% dari volume contoh yang sesuai untuk Uji. Alternatif lain, volume contoh dapat ditetapkan dengan gelas ukur kelas A yang sesuai (lihat *Peralatan Volumetrik <21>*) *[Catatan Instrumen jenis ini memerlukan volume tara yang bervariasi. Volume tara adalah banyaknya contoh yang diambil sebelum penghitungan. Volume tersebut dapat ditetapkan untuk alat pengambil contoh yang beroperasi dengan penyemprot, dengan cara mengatur volume contoh sama dengan nol, kemudian contoh diambil sehingga volume larutan yang terambil hanyalah volume tara. Untuk menetapkan volume contoh, kurangi volume tara dari total volume larutan yang diambil pada siklus pengambilan contoh]*

### LAJU ALIR CONTOH

Pastikan bahwa laju alir dalam batas spesifikasi produsen untuk sensor yang digunakan. Hal ini dapat dicapai dengan menggunakan *stopwatch* yang terkalibrasi untuk mengukur waktu yang dibutuhkan instrumen untuk mengambil dan menghitung volume contoh tertentu (yaitu waktu antara awal dan akhir siklus penghitungan seperti yang dinyatakan oleh lampu indikator instrumen atau alat lain). Sensor dapat dioperasikan secara akurat dalam rentang laju alir tertentu. Laksanakan *Prosedur uji* pada laju alir yang sama seperti pada kalibrasi instrumen.

### KALIBRASI

Gunakan salah satu metode berikut.

**Metode Manual** Kalibrasi instrumen dengan sekurang-kurangnya tiga kalibrator, masing-masing terdiri atas butiran polistiren berukuran hampir sama dengan diameter lebih kurang 10, 15 dan 25 µm dalam pembawa air. Butiran kalibrator harus mempunyai diameter rata-rata dalam batas 5% dari diameter nominal sebesar 10, 15 dan 25 µm dan harus dibakukan terhadap bahan yang mampu telusur terhadap bahan baku pembanding NIST. Banyaknya butiran yang terhitung harus dalam batas kemampuan sensor. Buat suspensi butiran kalibrator dalam air dengan kadar 1000 sampai 5000 partikel per ml, dan tetapkan pengaturan saluran yang berhubungan dengan pengaturan penghitungan tertinggi untuk distribusi butiran. Penetapan dilakukan menggunakan pengaturan ambang penghitungan tertinggi untuk membagi distribusi ke dalam dua wadah yang mengandung jumlah hasil hitung yang sama, sedangkan instrumen diatur dalam penghitungan diferensial (metode *"moving window half-count"*). Untuk perhitungan hanya digunakan bagian tengah dari distribusi untuk mencegah masuknya bagian asimetris dari puncak. Bagian dari distribusi yang harus dibagi sama besar adalah bingkai penghitungan. Bingkai terikat pada pengaturan ambang■

yang akan menetapkan bingkai tegangan ambang pada ± 20% dari diameter rata-rata butiran uji. Bingkai diharapkan mencakup semua butiran tunggal, dengan memperhatikan simpangan baku butiran dan resolusi sensor, sedangkan *"noise"* dan gabungan butiran tidak tercakup. Nilai 20% dipilih berdasarkan resolusi sensor terburuk sebesar 10% dan simpangan baku butiran terburuk sebesar 10%. Karena ambang sebanding dengan luas butiran dari pada diameternya, pengaturan tegangan rendah dan tinggi ditetapkan dengan rumus:

$$V_L = 0{,}64\ V_S$$

$V_L$ adalah pengaturan tegangan lebih rendah dan $V_S$ adalah tegangan pada bagian tengah puncak, dan

$$V_U = 1{,}44\ V_S$$

$V_U$ adalah pengaturan tegangan atas.

Jika nilai ambang tengah puncak telah ditetapkan, ambang tersebut dapat digunakan sebagai baku, untuk membuat regresi log tegangan terhadap log ukuran partikel; dari regresi tersebut dapat ditetapkan pengaturan instrumen untuk ukuran 10 dan 25 µm.

**Metode Otomatis** Kurva kalibrasi (respons ukuran) dapat ditetapkan untuk sistem instrumen-sensor dengan menggunakan perangkat lunak validasi yang disediakan oleh produsen instrumen; perangkat lunak tersebut mungkin merupakan bagian dari perangkat lunak instrumen atau digunakan dalam rangkaian dengan mikrokomputer yang dihubungkan dengan alat penghitung. Penggunaan metode otomatis ini tepat, jika produsen memberikan pernyataan tertulis bahwa perangkat lunaknya menghasilkan kurva respons setara dengan hasil metode manual, bila diperlukan akan divalidasi oleh pelaksana penguji.

**Metode Elektronik** Tetapkan bagian tengah saluran dari respons penghitung partikel untuk masing-masing suspensi baku, menggunakan penganalisis tinggi puncak multi saluran. Pengaturan tegangan puncak tersebut menjadi ambang batas yang digunakan untuk perhitungan kurva respons tegangan dari instrumen. Suspensi baku yang digunakan untuk kalibrasi diukur secara berurutan dan ditetapkan masing-masing nilai tengah denyut tegangan. Ambang batas tersebut kemudian digunakan untuk menghasilkan kurva respons ukuran secara manual atau dengan perangkat lunak yang biasa digunakan. Ambang batas yang ditetapkan dari data penganalisis multi saluran kemudian dipindahkan ke penghitung untuk melengkapi kalibrasi. Jika prosedur penggunaan instrumen berdasarkan komparator, maka penghitung sebelumnya harus disesuaikan secara tepat.

## RESOLUSI SENSOR

Resolusi ukuran partikel dari instrumen penghitung partikel bergantung kepada sensor yang digunakan dan dapat berbeda dengan sensor lain dengan model yang sama. Tetapkan resolusi penghitung partikel untuk partikel berukuran 10 µm menggunakan butiran kalibrator 10 µm. Simpangan baku relatif dari distribusi ukuran partikel baku yang digunakan tidak lebih dari 5%. Metode yang dapat diterima untuk menetapkan resolusi ukuran partikel adalah (1) penetapan secara manual besarnya pelebaran puncak akibat respons instrumen; (2) menggunakan metode elektronik untuk mengukur dan memilih luaran tegangan sensor partikel dengan penganalisis multi saluran; dan (3) metode otomatis.

**Metode Manual** Atur penghitung partikel agar bekerja dalam moda kumulatif atau moda hitung total. Tetapkan ambang batas tegangan untuk bola 10 µm, mengacu kepada kurva kalibrasi yang telah diperoleh sebelumnya. Atur 3 saluran alat penghitung yang digunakan pada prosedur kalibrasi sebagai berikut:

*Saluran 1* diatur untuk 90% dari ambang batas tegangan.

*Saluran 2* diatur untuk ambang batas tegangan.

*Saluran 3* diatur untuk 110% dari ambang batas tegangan.

Alirkan contoh melalui sensor, amati penghitungan pada *Saluran 2*. Jika penghitungan partikel di saluran tersebut telah mencapai lebih kurang 1000, hentikan penghitungan, dan amati hasil hitungan di *Saluran 1* dan *3*. Periksa bahwa hasil hitungan di *Saluran 1* dan *Saluran 3* masing-masing 1,68±10% dan 0,32±10% dari hasil hitungan di *Saluran 2*. Jika nilai tersebut belum terpenuhi, sesuaikan ambang batas *Saluran 1* dan *Saluran 3* sehingga memenuhi kriteria tersebut. Jika kriteria tersebut telah terpenuhi, alirkan contoh suspensi melalui alat penghitung sampai penghitungan di *Saluran 2* mencapai lebih kurang 10.000, atau sampai sejumlah volume yang sesuai (misalnya 10 ml) dari suspensi butiran telah dihitung. Periksa bahwa hasil hitungan di *Saluran 1* dan *Saluran 3* masing-masing 1,68±3% dan 0,32±3% dari hasil hitungan di *Saluran 2*.

Catat ukuran partikel pada ambang batas yang ditetapkan untuk *Saluran 1, 2,* dan *3*. Kurangi ukuran partikel untuk *Saluran 2* dari ukuran partikel *Saluran 3*. Kurangi ukuran partikel untuk *Saluran 1* dari ukuran partikel *Saluran 2*. Nilai yang ditetapkan dengan cara ini adalah simpangan baku yang teramati pada sisi positif dan negatif dari nilai hitung rata-rata untuk baku 10 µm. Hitung persentase resolusi sensor dengan rumus:

$$100\left(\sqrt{\frac{S_o^2 - S_s^2}{D}}\right)$$

$S_0$ adalah simpangan baku tertinggi yang diamati untuk butiran, $S_S$ adalah simpangan baku butiran menurut produsen, $D$ adalah diameter butiran dalam satuan µm menurut produsen. Resolusi tidak lebih dari 10%.

**Metode Otomatis** Untuk beberapa alat penghitung tersedia perangkat lunak yang memungkinkan penetapan resolusi sensor secara otomatis. Perangkat lunak tersebut dapat merupakan bagian dari instrumen atau digunakan dalam rangkaian dengan mikrokomputer yang dihubungkan dengan alat penghitung. Penggunaan metode otomatis ini tepat, jika produsen memberikan pernyataan tertulis bahwa perangkat lunak tersebut menghasilkan penetapan resolusi yang setara dengan hasil menggunakan metode manual, dan jika penetapan resolusi otomatis divalidasi seperlunya oleh pelaksana penguji.

**Metode Elektronik** Catat distribusi luaran tegangan dari sensor partikel, menggunakan penganalisis multi saluran sambil memeriksa suspensi partikel baku berukuran 10 µm. Untuk menetapkan resolusi, kursor pada penganalisis multi saluran digerakkan ke atas dan ke bawah pada skala tegangan listrik dari nilai tengah denyut tegangan untuk menemukan saluran pada tiap sisi puncak 10 µm yang mencatat hasil hitung lebih kurang 61% dari hasil hitung di saluran tengah. Penggunaan kurva respons ukuran penghitung untuk konversi nilai mV kedua saluran tersebut menjadi ukuran partikel dalam rentang 1 kali simpangan baku dari baku 10 µm. Gunakan nilai tersebut untuk menghitung resolusi seperti yang tertera pada *Metode Manual.*

## AKURASI PENGHITUNGAN PARTIKEL

Tetapkan akurasi penghitungan partikel dari instrumen, menggunakan *Metode 1* (untuk injeksi volume kecil) atau *Metode 2* (untuk injeksi volume besar).

### Metode 1

*Prosedur* Buat suspensi dan blangko, menggunakan baku *Hitung Partikel BPFI.* Lakukan penghitungan pada pengaturan lebih besar atau sama dengan 10 µm dan lebih besar atau sama dengan 15 µm, menggunakan instrumen yang diatur untuk menghitung dalam moda kumulatif (total). Campur blangko dengan cara membalikkan 25 kali dalam 10 detik dan awaudarakan campuran dengan cara sonikasi (pada 80 sampai 120 watt) selama 30 detik atau dengan cara mendiamkan. Buka penutup wadah, aduk isinya perlahan-lahan dengan gerakan tangan atau secara mekanis, jaga agar gelembung udara atau cemaran tidak masuk. Aduk terus-menerus sepanjang analisis. Ambil langsung dari wadah, berturut-turut tiga bagian volume masing-masing tidak kurang dari 5 ml, lakukan penghitungan partikel dan abaikan data dari bagian pertama. *[Catatan Selesaikan prosedur dalam waktu 5 menit]* Ulangi prosedur menggunakan suspensi sebagai pengganti blangko. Hitung banyaknya partikel dalam tiap ml, menggunakan hasil perhitungan rata-rata dari analisis dua bagian suspensi pada tingkat lebih besar atau sama dengan 10 µm dan dari analisis dua bagian blangko pada tingkat lebih besar atau sama dengan 10 µm, dengan rumus:

$$\left(\frac{P_S - P_B}{V}\right)$$

$P_S$ adalah rata-rata hasil hitung partikel pada suspensi; $P_B$ adalah rata-rata hasil hitung partikel pada blangko; dan $V$ adalah rata-rata volume dalam ml dari 4 bagian yang diuji. Ulangi perhitungan, menggunakan hasil yang diperoleh pada pengaturan tidak kurang dari 15 µm.

*Interpretasi* Instrumen memenuhi persyaratan *Akurasi penghitungan partikel*, bilamana hasil hitung yang diperoleh pada tingkat lebih besar atau sama dengan 10 µm dan rasio hasil hitung pada tingkat lebih besar atau sama dengan 10 µm terhadap hasil hitung pada tingkat lebih besar atau sama dengan 15 µm sesuai dengan nilai yang terdapat pada baku *Hitung Partikel BPFI.* Jika instrumen tidak memenuhi persyaratan *Akurasi penghitungan partikel*, ulangi prosedur menggunakan suspensi dan blangko yang tersisa. Jika hasil uji yang kedua berada dalam batas tersebut di atas, instrumen memenuhi persyaratan uji *Akurasi penghitungan partikel.* Jika pada percobaan yang kedua, instrumen tidak memenuhi persyaratan uji, tetapkan dan perbaiki sumber kegagalan dan ulangi uji instrumen.

### Metode 2

*Prosedur* Menggunakan butiran kalibrator baku dengan diameter nominal 15 sampai 30 µm, buat suspensi yang mengandung antara 50 sampai 200 partikel per ml. Awaudarakan suspensi dengan cara sonikasi (pada 80 sampai 120 watt) selama 30 detik atau dengan cara mendiamkan. Suspensikan partikel dengan pengadukan hati-hati dan lakukan penghitungan lima kali pada suspensi bervolume 5 ml, menggunakan ambang batas berukuran 10 µm dari penghitung partikel. Hitung partikel kumulatif rata-rata per ml. Pipet sejumlah volume suspensi tersebut yang mengandung 250 sampai 500 partikel ke dalam corong penyaring yang dibuat seperti yang tertera pada *Peralatan penyaringan* dalam *Uji hitung partikel mikroskopik.* Setelah membran dikeringkan, hitung jumlah total butiran baku yang terkumpul pada penyaring membran. Hasil perhitungan ini harus berada dalam batas 20% dari hasil perhitungan partikel kumulatif rata-rata per ml.

## Lingkungan Uji

Lakukan uji dalam lingkungan yang tidak melepaskan bahan partikulat dalam jumlah yang bermakna. Contoh-contoh harus dibersihkan sedemikian sehingga tingkat pertambahan partikel tidak memberikan pengaruh yang nyata terhadap hasil uji. Sebaiknya bahan uji, alat gelas, penutup, dan peralatan lain yang diperlukan, dipersiapkan dalam lingkungan yang terlindung oleh penyaring udara partikulat

berefisiensi tinggi (HEPA), dan selama penyiapan sampel digunakan pakaian serta sarung tangan yang tidak melepaskan partikel.

Bersihkan alat gelas, penutup, dan peralatan lain yang diperlukan, sebaiknya dengan cara merendam dan menyikat dalam larutan detergen nonionik hangat. Bilas dengan air mengalir, dan bilas ulang dengan air suling atau air deionisasi tersaring yang mengalir. Untuk membantu pembersihan dapat digunakan pelarut organik. *[Catatan Langkah-langkah ini merupakan salah satu cara membersihkan peralatan; cara lain, peralatan bebas partikel dapat diperoleh dari produsen tertentu.]* Akhirnya, bilas peralatan dengan air suling atau air deionisasi yang tersaring, menggunakan alat penyemprot manual bertekanan dengan penyaring akhir atau sumber lain air tersaring yang sesuai, seperti air suling atau air deionisasi yang dialirkan melalui penyaring dengan porositas 1,2 µm atau lebih kecil.

Untuk mengumpulkan hasil penghitungan blangko, gunakan bejana bersih dengan jenis dan volume yang setara dengan bejana yang digunakan pada uji. Tuang 50 ml air suling atau air deionisasi yang tersaring ke dalam bejana, dan aduk sampel air dalam alat gelas yang bersih tersebut dengan cara membolak-balikkan atau menggoyang. *[Catatan Volume yang lebih kecil dapat digunakan, disesuaikan dengan bahan yang akan dihitung].* Awaudarakan dengan cara sonikasi (pada 80 sampai 120 watt) selama lebih kurang 30 detik atau dengan cara mendiamkannya. Goyang bejana berisi sampel air secara manual atau aduk secara mekanis agar partikel tersuspensi. Ambil dan lakukan penghitungan partikel berturut-turut terhadap tiga sampel dengan volume masing-masing tidak kurang dari 5 ml, abaikan penghitungan pertama. Jika terdapat lebih dari 10 partikel berukuran 10 µm atau lebih besar, atau lebih dari 2 partikel berukuran 25 µm atau lebih besar, dalam gabungan sampel 10 ml, maka lingkungan tidak sesuai untuk analisis partikel: air suling atau air deionisasi yang tersaring dan alat gelas tidak dipersiapkan dengan baik atau alat penghitung memberikan hasil yang palsu. Dalam hal ini, ulangi langkah-langkah persiapan sampai kondisi analisis sesuai untuk uji.

## Prosedur Uji

### PERSIAPAN UJI

Siapkan bahan uji dengan urutan sebagai berikut. Di luar lapisan penutup, lepaskan penutup luar, pita segel, dan semua etiket kertas yang dapat terlepas. Bilas bagian luar wadah dengan air suling atau air deionisasi yang tersaring seperti yang tertera pada *Lingkungan uji*. Lindungi wadah dari cemaran sekitarnya hingga analisis selesai dilakukan. Keluarkan isi wadah yang diuji dengan cara yang mempunyai kemungkinan paling kecil menghasilkan partikel yang dapat masuk ke dalam sampel. Isi wadah yang penutupnya dapat dilepas, dapat dikeluarkan langsung dengan cara membuka penutupnya. Alat pengambil sampel yang mempunyai jarum yang dapat menembus penutup dapat pula digunakan. Sampel dari produk yang dikemas dalam wadah plastik lentur dapat diambil dengan cara memotong mulut atau salah satu sudut wadah dengan pisau atau gunting bersih yang sesuai.

Produk kering atau beku kering dapat dikonstitusikan dengan cara membuka penutupnya untuk menambahkan pengencer atau dengan cara menyuntikkan pengencer dengan alat suntik hipodermik dengan penyaring alat suntik berukuran 1,2 µm atau lebih kecil. Jika bahan uji harus digabung, buka penutupnya dan tuang isinya ke dalam wadah bersih.

Suatu bets atau kelompok unit yang diwakili oleh bahan uji memenuhi atau melampaui batas, ditentukan oleh banyaknya bahan uji yang cukup untuk menghasilkan penilaian yang andal secara statistik. Jika volume wadah kurang dari 25 ml, lakukan uji dengan cara menggabungkan volume dari 10 unit atau lebih. Unit injeksi tunggal volume kecil dapat diuji tersendiri, jika volume unit individualnya 25 ml atau lebih. Untuk injeksi volume besar, lakukan Uji terhadap tiap unit individual. Untuk injeksi volume besar atau injeksi volume kecil dengan volume unit individual 25 ml atau lebih, dapat diuji kurang dari 10 unit, berdasarkan ketentuan rencana pengambilan contoh yang sesuai.

### PENETAPAN PRODUK

Bergantung kepada bentuk sediaan yang diuji, lakukan menurut petunjuk untuk kelompok yang sesuai di bawah ini.

#### Sediaan Cair

*Volume dalam wadah kurang dari 25 ml* Siapkan wadah seperti yang tertera pada *Persiapan uji*. Campur dan suspensikan bahan partikulat dalam tiap unit dengan membalikkan 20 kali. *[Catatan Karena beberapa produk volumenya kecil, diperlukan pengocokan lebih kuat supaya partikelnya tersuspensi dengan baik.]* Ke dalam suatu wadah yang bersih, masukkan isi dari 10 unit atau lebih, untuk memperoleh volume tidak kurang dari 20 ml. Awaudarakan larutan gabungan dengan cara sonikasi selama lebih kurang 30 detik atau dengan cara mendiamkan larutan sampai bebas gelembung udara. Aduk isi wadah perlahan-lahan secara manual atau mekanis, jaga jangan sampai gelembung udara atau cemaran masuk. Ambil sekurang-kurangnya tiga alikot, masing-masing tidak kurang dari 5 ml, tuang ke dalam sensor penghitung hamburan cahaya. Abaikan data bagian pertama. *[Catatan Untuk beberapa produk, suatu gabungan dari 15 unit atau lebih diperlukan untuk memperoleh volume gabungan yang cukup untuk tiga alikot sampel dengan volume 5 ml. Alikot sampel yang lebih kecil (yaitu kurang dari 5 ml) dapat digunakan jika hasil penetapan yang diperoleh dengan alikot kecil divalidasi dan hasil penilaiannya menunjukkan kesesuaian bets yang setara dengan hasil yang diperoleh dengan volume alikot 5 ml tersebut di atas.]*

*Volume dalam wadah 25 ml atau lebih* Siapkan wadah seperti yang tertera pada *Persiapan uji*. Campur dan suspensikan bahan partikulat dalam tiap unit dengan membalikkan 20 kali. Awaudarakan larutan dengan cara sonikasi selama lebih kurang 30 detik atau dengan cara mendiamkan larutan sampai bebas gelembung udara.

Lepaskan penutup unit atau buka wadah dengan cara lain, sehingga alat penghitung dapat ditempatkan di tengah larutan. Aduk isi wadah perlahan-lahan secara manual atau mekanis. Ambil tidak kurang dari tiga alikot, masing-masing volume tidak kurang dari 5 ml, tuang ke dalam sensor penghitung hamburan cahaya. Abaikan data bagian pertama.

**Sediaan Kering atau Beku kering** Siapkan wadah seperti yang tertera pada *Persiapan uji*. Buka tiap wadah, jaga agar penutup atau proses membuka tidak mencemari. Konstitusikan seperti yang tertera pada *Persiapan uji,* menggunakan sejumlah volume air yang telah disaring dan ditetapkan, atau pengencer yang sesuai dan telah disaring jika air tidak sesuai untuk digunakan. Tutup kembali, dan kocok wadah secara manual secukupnya untuk memastikan pelarutan obat. *[Catatan Untuk beberapa produk kering atau beku kering, wadah perlu didiamkan beberapa saat, kemudian dikocok lagi untuk menyempurnakan pelarutan.]* Setelah obat dalam sampel terkonstitusi larut sempurna, campur dan suspensikan bahan partikulat yang ada pada tiap unit dengan cara membalikkannya 20 kali, sebelum analisis. Lanjutkan menurut petunjuk untuk volume unit seperti yang tertera pada *Sediaan cair*, dan lakukan analisis dengan mengambil sekurang-kurangnya tiga alikot, masing-masing volume tidak kurang dari 5 ml dan tuang ke dalam sensor penghitung hamburan cahaya. Abaikan data bagian pertama.

**Produk yang Dikemas dalam Dua Bagian yang Mengandung Produk Obat dan Pelarut dalam Bagian Terpisah** Siapkan unit-unit yang diuji seperti yang tertera pada *Persiapan uji*. Campur tiap unit menurut petunjuk pada etiket dengan perlakuan dan pengocokan sedemikian untuk memastikan pencampuran komponen yang terpisah dan pelarutan obat. Awaudarakan unit yang diuji dengan cara sonikasi atau dengan cara mendiamkan larutan sampai bebas gelembung udara. Lanjutkan menurut petunjuk untuk volume unit seperti yang tertera pada *Sediaan cair*, dan lakukan analisis dengan mengambil sekurang-kurangnya tiga alikot, masing-masing volume tidak kurang dari 5 ml, tuang ke dalam sensor penghitung hamburan cahaya. Abaikan data bagian pertama.

**Produk dengan etiket "Kemasan Ruahan untuk Farmasi Tidak untuk Infus Langsung"** Lakukan seperti yang tertera pada *Sediaan cair* dengan volume 25 ml atau lebih. Hitung hasil uji pada bagian yang setara dengan dosis maksimum yang tertera pada etiket. Misalnya, jika volume kemasan ruahan total 100 ml, dan volume dosis maksimum 10 ml, maka hasil hitung partikel hamburan cahaya rata-rata per ml harus dikalikan 10 untuk memperoleh hasil uji berdasarkan dosis maksimum 10 ml. *[Catatan Untuk perhitungan hasil uji, bagian dosis maksimum ini dianggap setara dengan isi satu wadah penuh.]*

### Perhitungan

**Contoh Gabungan (Injeksi Volume Kecil)** Rata-ratakan hasil hitung dari dua atau lebih bagian alikot yang dianalisis. Hitung jumlah partikel dalam tiap wadah dengan rumus:

$$\frac{PV_T}{V_A n}$$

$P$ adalah hasil rata-rata hitung partikel yang diperoleh dari bagian yang dianalisis; $V_T$ adalah volume contoh gabungan, dalam ml; $V_A$ adalah volume, dalam ml, dari tiap bagian yang dianalisis; $n$ adalah jumlah wadah yang digabung.

**Contoh Individual (Injeksi Volume Kecil)** Rata-ratakan hasil hitung yang diperoleh dari bagian alikot 5 ml atau lebih dari tiap unit terpisah yang dianalisis, dan hitung jumlah partikel dalam tiap wadah dengan rumus:

$$\frac{PV}{V_A}$$

$P$ adalah hasil rata-rata hitung partikel yang diperoleh dari bagian yang dianalisis; $V$ adalah volume, dalam ml, dari unit yang diuji; $V_A$ adalah volume, dalam ml, dari tiap bagian yang dianalisis.

**Contoh Unit Individual (Injeksi Volume Besar)** Rata-ratakan hasil hitung yang diperoleh dari dua atau lebih bagian alikot bervolume 5 ml yang diambil dari unit larutan. Hitung jumlah partikel dalam tiap ml injeksi yang digunakan dengan rumus:

$$\frac{P}{V}$$

$P$ adalah hasil rata-rata hitung partikel untuk contoh individual 5 ml atau lebih; $V$ adalah volume, dalam ml, dari bagian yang digunakan.

Untuk semua jenis produk, jika bahan yang diuji diencerkan untuk menurunkan viskositas, faktor pengenceran harus diperhitungkan dalam perhitungan hasil akhir.

### Interpretasi

Injeksi memenuhi persyaratan uji, jika menurut perhitungan jumlah partikel yang ada dalam tiap unit tertentu yang diuji atau tiap contoh gabungan yang diuji tidak melebihi nilai yang sesuai yang tercantum pada *Tabel 1*. Jika rata-rata jumlah partikel melebihi batas, uji sediaan dengan *Uji hitung partikel secara mikroskopik*.

**Tabel 1. Hasil Hitung Partikel Uji Hamburan Cahaya**

| | ≥ 10 μm | ≥ 25 μm |
|---|---|---|
| Injeksi volume kecil | 6000 | 600 per wadah |
| Injeksi volume besar | 25 | 3 per ml |

## UJI HITUNG PARTIKEL SECARA MIKROSKOPIK

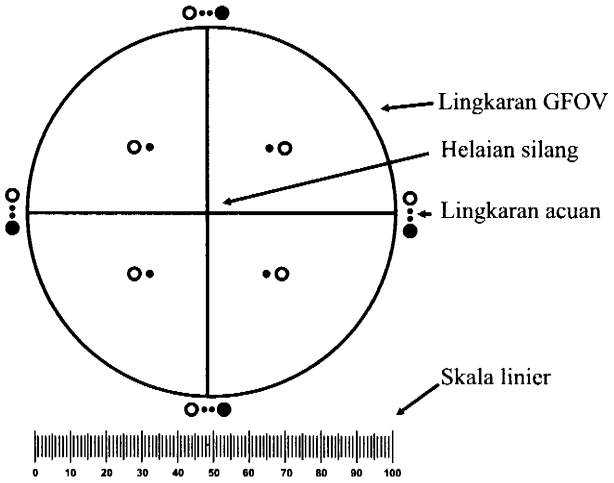
Uji bahan partikulat secara mikroskopik dapat diterapkan pada injeksi volume besar dan injeksi volume kecil. Uji ini menghitung bahan partikulat subvisibel, pada dasarnya padat, dalam produk ini atas dasar hitungan per volume atau per wadah, setelah pengumpulannya pada penyaring membran mikropori. Beberapa sediaan tidak dapat diuji menggunakan hamburan cahaya. Dalam kasus demikian, monografi hanya menyebut cara penetapan mikroskopik ini. Larutan yang dikecualikan dari analisis secara penetapan mikroskopik disebutkan dalam masing-masing monografi. Contoh, larutan yang tidak mudah disaring karena viskositas yang tinggi (misalnya larutan dekstrosa pekat, amilum, atau dekstran). Pada cara penetapan mikroskopik, jangan mengukur atau menghitung bahan amorf, semi-cair, atau yang tidak jelas bentuknya yang tampak seperti bercak atau pemudaran warna pada permukaan membran. Bahan itu hanya sedikit atau tidak timbul pada permukaan dan berbentuk seperti gelatin atau selaput. Oleh karena dalam larutan bahan tersebut terdiri atas unit-unit berukuran 1 µm atau lebih kecil, hanya dapat dihitung setelah terjadi agregasi atau deformasi pada membran analitik, interpretasi penghitungan dapat dilakukan dengan menguji sampel larutan secara hitung partikel hamburan cahaya.

### Alat Uji

**Mikroskop** Gunakan mikroskop binokuler yang dapat mengoreksi perubahan jarak antar pupil dengan mempertahankan panjang tabung. Gabungan lensa objektif dan okuler harus memberikan perbesaran 100 ± 10x. Objektif harus memberikan perbesaran nominal 10 x, berupa lensa akromat planar atau bermutu lebih baik, dengan apertur numerik minimum 0,25. Selain itu, objektif harus kompatibel dengan alat pelengkap lampu penerang episkopik. Okuler harus memberikan perbesaran 10 x. Selain itu, salah satu okuler harus dapat memuat dan terpusat kepada suatu gratikul okuler. Mikroskop harus mempunyai penggerak mekanis yang mampu memegang dan melintasi seluruh luas penyaringan dari penyaring membran berukuran 25 atau 47 mm.

**Lampu Penerang** Diperlukan dua lampu penerang. Pertama adalah lampu pembantu yang dapat difokuskan, eksternal, dapat diatur untuk memberikan cahaya masuk yang miring dengan sudut 10° sampai 20°. Kedua adalah lampu cerah episkopik yang merupakan bagian internal mikroskop. Kedua lampu tersebut harus mempunyai daya (watt) yang cukup untuk memberikan penerangan yang cerah dan merata dan dapat dilengkapi dengan filter biru untuk mengurangi kelelahan pemakainya.

**Diameter Lingkaran Gratikul** Gunakan gratikul diameter lingkaran (lihat Gambar 1) yang disesuaikan dengan objektif dan okuler model mikroskop, sehingga lingkaran pengukur dalam batas 2% dari ukuran yang dinyatakan pada bidang meja mikroskop.




Gambar 1. Diameter lingkaran gratikul.

Lingkaran besar yang dibagi menjadi 4 kuadran oleh benang silang disebut bidang pandang gratikul (*graticule field of view*, GFOV). Lingkaran transparan dan hitam dengan diameter 10 µm dan 25 µm pada perbesaran 100 x digunakan sebagai skala pembanding untuk pengukuran partikel.

**Mikrometer** Gunakan mikrometer meja, ditandai dengan pembagian 10 µm, yang telah disertifikasi oleh lembaga yang berwenang.

**Peralatan Penyaringan** Gunakan corong penyaring yang sesuai untuk volume uji, dengan diameter minimum lebih kurang 21 mm. Corong terbuat dari plastik, kaca, atau baja tahan karat. Gunakan penunjang penyaring terbuat dari kawat baja tahan karat atau kaca masir sebagai penyebar penyaringan. Peralatan penyaringan dilengkapi dengan sumber vakum, penyedia pelarut yang mampu menyalurkan pelarut yang tersaring dengan ukuran tertahan 1,2 µm atau lebih kecil pada rentang tekanan 10 sampai 80 psi, dan penyaring membran (25 atau 47 mm berpetak-petak atau tidak; hitam atau abu-abu tua; atau dari bahan yang sesuai dengan produk, dengan porositas 1,0 µm atau lebih kecil). Gunakan pinset tumpul untuk memegang penyaring membran.

### Lingkungan Uji

Gunakan lemari laminar atau lemari laminar bertutup lain, dengan kapasitas cukup untuk mencakup luas daerah penyiapan analisis, dan mengandung udara yang disaring dengan penyaring HEPA, dengan jumlah partikel tidak lebih dari 100 (0,5 µm atau lebih besar) per 28316,85 cm kubik (1 kaki kubik). Untuk penetapan

blangko, tuang 50 ml air suling atau air deionisasi yang telah disaring ke dalam corong penyaring. Vakum, dan alirkan air seluruhnya melalui penyaring membran. Lepaskan membran dari dasar corong penyaring, dan letakkan di atas secarik pita perekat dua sisi dalam keping Petri atau cawan Petri. Setelah membran dibiarkan kering, amati dengan mikroskop pada perbesaran 100x. Jika pada daerah permukaan penyaringan terdapat tidak lebih dari 20 partikel berukuran 10 μm atau lebih besar dan 5 partikel berukuran 25 μm atau lebih besar, maka tingkat partikel blangko cukup rendah untuk pelaksanaan penetapan mikroskopik.

Sepanjang pelaksanaan prosedur ini, dianjurkan menggunakan sarung tangan bebas serbuk dan alat gelas serta peralatan yang sangat bersih. Sebelum melakukan uji, bersihkan permukaan kerja dalam lemari laminar bertutup dengan pelarut yang sesuai. Alat gelas dan peralatan harus dibilas berturut-turut dengan larutan detergen bebas-residu yang hangat, air panas, air suling atau air deionisasi yang telah disaring, dan isopropanol. *[Catatan Sebelum digunakan, alirkan air suling atau air deionisasi dan isopropanol melalui penyaring dengan porositas 1,2 μm atau lebih kecil.]* Lakukan pembilasan di dalam lemari laminar bertutup yang dilengkapi penyaring HEPA. Biarkan alat gelas dan peralatan penyaring mengering di dalam lemari tersebut, sebelum melakukan kegiatan lain. Sebaiknya lemari HEPA yang digunakan ditempatkan di ruang terpisah, dilengkapi dengan udara ber-AC yang disaring dan bertekanan positif terhadap daerah sekitarnya.

## PENYIAPAN MIKROSKOP

Letakkan lampu penerang pembantu di dekat meja mikroskop, lampu difokuskan sehingga penerangan terpusat pada daerah tempat membran penyaring pada meja mikroskop. Atur tinggi lampu sehingga sudut masuk cahaya 10° sampai 20° terhadap bidang horizontal. Menggunakan lampu cerah episkopik internal, buka sepenuhnya diafragma bidang dan apertur. Pusatkan kawat lampu, dan fokuskan mikroskop pada penyaring yang mengandung partikel. Atur intensitas penerangan yang dipantulkan hingga partikel tampak jelas dan menunjukkan bayangan yang nyata. Atur intensitas lampu episkopik serendah mungkin, kemudian tingkatkan intensitas lampu episkopik sampai bayangan partikel menunjukkan pengurangan kontras terkecil yang dapat diamati.

## PENGGUNAAN DIAMETER LINGKARAN GRATIKUL

Kesalahan relatif gratikul yang digunakan mula-mula harus diukur dengan mikrometer meja bersertifikat oleh lembaga yang berwenang. Untuk melaksanakannya, tempatkan skala mikrometer gratikul dan mikrometer meja sehingga sejajar. (Bandingkan skalanya, menggunakan sebanyak mungkin penanda ukuran pada masing-masing skala.) Baca banyaknya pembagian skala gratikul (*graticule scale divisions, GSD*), dibandingkan dengan banyaknya pembagian mikrometer meja (*stage micrometer divisions, SMD*). Hitung kesalahan relatif dengan rumus:

$$100\left[\frac{GSD - SMD}{SMD}\right]$$

Kesalahan relatif tidak lebih dari 2%. Cara pengukuran yang diterapkan pada penggunaan diameter lingkaran gratikul adalah dengan cara membayangkan atau menganggap bahwa tiap partikel menjadi lingkaran, kemudian membandingkannya dengan lingkaran acuan gratikul 10 μm dan 25 μm. Proses pengukuran dilakukan tanpa membuat partikel itu berimpit dengan lingkaran acuan; partikel-partikel tidak dipindahkan dari tempatnya di dalam bidang pandang gratikul (lingkaran besar) untuk dibandingkan dengan lingkaran acuan. Bandingkan luas partikel yang akan diukur dengan luas lingkaran hitam atau transparan. Gunakan luas lingkaran acuan gratikul yang jernih untuk mengukur partikel putih atau transparan. Gunakan luas lingkaran acuan yang hitam untuk mengukur partikel yang gelap.

Putar gratikul pada okuler mikroskop sebelah kanan sehingga skala linear terletak di bagian bawah bidang pandang, fokuskan pada gratikul dengan cara mengatur cincin diopter okuler kanan sambil mengamati contoh di luar fokus. Fokuskan mikroskop pada contoh sambil mengamati melalui okuler kanan saja. Kemudian, sambil mengamati melalui okuler kiri, atur diopter okuler kiri sehingga terfokuskan pada contoh.

## PERSIAPAN PERALATAN PENYARING

Sebaiknya cuci corong penyaring, dasar penyaring, dan penyebarnya dalam larutan detergen cair dan air panas. Bilas dengan air panas. Setelah pembilasan dengan air panas, lakukan pembilasan kedua dengan air suling atau deionisasi yang telah disaring, menggunakan air bertekanan pada seluruh permukaan luar dan dalam peralatan penyaringan. Ulangi prosedur pembilasan bertekanan menggunakan isopropanol yang telah disaring. Akhirnya, menggunakan alat pembilas bertekanan, bilas peralatan dengan air suling atau deionisasi yang telah disaring.

Ambil penyaring membran dari wadahnya, menggunakan pinset tumpul yang sangat bersih. Gunakan aliran air murni tersaring bertekanan rendah untuk mencuci kedua sisi penyaring secara menyeluruh, mulai dari atas dan menyapu bolak-balik ke bawah. Pasang peralatan penyaring yang telah dibersihkan dengan alat penyebar di atas dasar penyaring, dan tempatkan penyaring membran yang bersih di atas alat penyebar. Tempatkan perlengkapan corong di atas dasar penyaring, dan katupkan pada tempatnya.

## Prosedur Uji

### PERSIAPAN UJI

Lakukan seperti yang tertera pada *Persiapan uji* dalam *Uji hitung partikel secara hamburan cahaya*, mulai dari "Siapkan bahan uji dengan urutan sebagai berikut." sampai dengan "Untuk injeksi volume besar, unit individualnya yang diuji." Untuk injeksi volume kecil berisi 25 ml atau lebih diuji tersendiri, dan untuk injeksi volume besar, seluruh volume unit diuji. Untuk injeksi volume besar atau injeksi volume kecil dengan volume unit individual 25 ml atau lebih, dapat diuji kurang dari 10 unit, berdasarkan ketentuan rencana pengambilan contoh yang sesuai.

### PENETAPAN PRODUK

Bergantung kepada bentuk sediaan yang diuji, lakukan menurut petunjuk untuk kelompok yang sesuai di bawah ini.

**Sediaan Cair** Campur unit-unit yang akan diuji dengan cara membalikkan 20 kali. Buka unit-unit tersebut dengan cara yang menghasilkan sesedikit mungkin partikel yang berasal dari lingkungan. Untuk produk kurang dari 25 ml, buka dan gabung isi 10 unit atau lebih di dalam wadah bersih. Saring unit injeksi volume besar secara individual. Unit injeksi volume kecil yang volumenya 25 ml atau lebih dapat disaring secara individual.

Pindahkan seluruh volume gabungan larutan atau unit tunggal ke dalam corong penyaring, dan vakum. Jika volume larutan yang akan disaring melebihi volume corong penyaringan, tambahkan bagian larutan secara bertahap sampai seluruh volume tersaring. Jika akan digunakan prosedur hitung parsial (lihat *Prosedur hitung parsial* dalam *penghitungan partikel*), jangan biarkan volume cairan pada corong penyaring turun di bawah setengah volume corong di antara tiap penambahan volume. *[Catatan Gunakan corong penyaring yang sesuai dengan volume larutan, jika akan menggunakan prosedur hitung parsial. Hal ini perlu untuk memastikan penyebaran merata partikel-partikel pada membran analitik.]*

Setelah penambahan larutan terakhir, bilas dinding corong dengan cara mengarahkan aliran air suling atau deionisasi yang telah disaring bertekanan rendah dengan gerak melingkari dinding corong, dan membilas corong dihentikan sebelum volume turun di bawah seperempat volume corong. Pertahankan vakum hingga cairan di corong tidak bersisa.

Angkat corong penyaring dari dasar penyaring sambil mempertahankan vakum, kemudian hentikan vakum, dan angkat membran penyaring dengan pinset tumpul. Tempatkan penyaring di dalam cawan Petri atau wadah sejenis, lekatkan dengan pita perekat dua sisi, dan tandai dengan identitas contoh. Biarkan penyaring mengering di udara dalam lemari laminar bertutup dengan penutup yang sedikit terbuka.

**Sediaan Kering atau Beku kering** Untuk menguji vial serbuk kering atau wadah sejenis berisi serbuk obat, konstitusikan bahan dengan pelarut sesuai, menggunakan metode yang paling sedikit memungkinkan masuknya cemaran dari luar, seperti yang tertera pada *Persiapan uji* dalam *Uji hitung partikel secara hamburan cahaya*. Menggunakan gabungan larutan dari 10 unit atau lebih, atau sejumlah unit individual yang diinginkan, lakukan seperti yang tertera pada *Sediaan cair*.

**Produk yang Dikemas dalam Dua Bagian yang Mengandung Produk Obat dan Pelarut dalam Bagian Terpisah** Siapkan tiap unit seperti yang tertera pada etiket, kocok secukupnya untuk memastikan pencampuran menyeluruh komponen-komponen yang terpisah, kemudian lakukan seperti yang tertera pada *Sediaan cair*.

**Kemasan Ruahan Obat atau Wadah Dosis-Ganda** Untuk *Produk Beretiket "Kemasan Ruahan Obat Tidak untuk Infus Langsung"* atau untuk wadah dosis-ganda, lakukan seperti yang tertera pada *Sediaan cair*, saring volume unit seluruhnya.

Hitung hasil uji untuk bagian yang sama dengan dosis maksimum seperti yang tertera pada etiket. Anggap bagian ini setara dengan isi satu wadah penuh. Misalnya, jika volume kemasan ruahan total 100 ml, dan dosis maksimum tercantum 10 ml, maka hasil uji hitung volume unit total secara mikroskopik harus dikalikan 0,1 untuk memperoleh hasil uji untuk volume dosis 10 ml. *[Catatan Untuk perhitungan hasil uji, anggap bagian ini setara dengan isi satu wadah penuh.]*

## Penghitungan Partikel

Uji secara mikroskopik yang diuraikan di seksi ini bersifat fleksibel, yaitu dapat menghitung partikel per ml, contoh yang mengandung 1 partikel per ml maupun yang lebih banyak partikel per ml. Metode ini dapat digunakan dengan cara menghitung semua partikel pada permukaan membran analisis atau dengan cara menghitung hanya partikel-partikel pada sebagian permukaan membran.

### PROSEDUR PENGHITUNGAN TOTAL

Pada pelaksanaan penghitungan total, bidang pandang gratikul (GFOV) yaitu lingkaran besar gratikul diabaikan, dan digunakan benang silang vertikal. Telusuri seluruh membran dari kiri ke kanan pada jalur yang berdampingan dengan jalur sebelumnya. Ulangi prosedur ini dengan gerak dari kiri ke kanan dan kembali ke kiri sampai semua partikel pada membran terhitung. Catat banyaknya semua partikel berukuran 10 μm atau lebih besar dan banyaknya partikel berukuran 25 μm atau lebih besar. Untuk injeksi volume besar, hitung banyaknya partikel per ml untuk unit yang diuji dengan rumus:

$$\frac{P}{V}$$

*P* adalah banyaknya semua partikel yang terhitung;
V adalah volume larutan, dalam ml

Untuk injeksi volume kecil, hitung banyaknya partikel per wadah dengan rumus:

$$\frac{P}{n}$$

*P* adalah banyaknya semua partikel yang terhitung; dan *n* adalah banyaknya unit yang digabung (n = 1, jika digunakan unit individual).

## PROSEDUR HITUNG PARSIAL

Jika akan dilaksanakan penghitungan parsial partikel pada membran, pelaksana analisis pertama-tama harus memastikan bahwa partikel-partikel pada membran tersebar secara merata. Hal ini dilakukan dengan mengamati secara cepat adanya gumpalan partikel. Gumpalan tersebut tidak boleh ada satupun. Hitung partikel 10 µm atau lebih besar dalam satu GFOV di tepi dan di tengah membran daerah penyaringan. Banyaknya partikel ≥ 10 µm atau lebih besar di GFOV dengan hasil hitung partikel total tertinggi tidak lebih dari dua kali banyaknya partikel di GFOV dengan hasil hitung terendah. Buang penyaring yang tidak memenuhi kriteria ini, dan siapkan yang lain jika akan digunakan prosedur hitung parsial atau dengan alternatif, analisis membran dengan metode penghitungan total.

Pada penghitungan parsial, banyaknya GFOV yang dihitung biasanya berjumlah 20. Jika hasil yang diinginkan mempunyai rentang keyakinan yang lebih kecil, dapat dihitung sejumlah bidang yang lebih besar dengan jumlah partikel yang lebih banyak. Hitung semua partikel dengan diameter lingkar 10 µm atau lebih besar dan 25 µm atau lebih besar di dalam GFOV dan yang menyentuh sisi kanan lingkaran GFOV. Partikel di luar GFOV tidak diperhitungkan. Abaikan partikel yang menyentuh sisi kiri lingkaran GFOV. Garis pemisah antara sisi kanan dan sisi kiri lingkaran GFOV adalah garis silang vertikal. *[Catatan Ambil kesimpulan terbaik mengenai ukuran partikel tanpa mengubah perbesaran atau penerangan mikroskop].*

Untuk melakukan penghitungan parsial partikel pada membran, dimulai dari tepi tengah kanan daerah penyaringan dan mulailah penghitungan pada GFOV yang berdekatan. Jika telah dicapai tepi kiri daerah penyaringan, pindahlah satu GFOV ke arah atas penyaring dan lanjutkan penghitungan GFOV ke arah berlawanan. Perpindahan dari GFOV yang satu ke GFOV berikutnya dapat dilakukan dengan dua cara. Metode pertama menetapkan suatu patokan (partikel atau ketidakteraturan pada permukaan penyaring) dan bergeser satu GFOV dengan patokan tersebut sebagai acuan. Metode kedua menggunakan alat pengatur pada meja objek mikroskop untuk bergeser 1 mm antar GFOV. Untuk membantu metode kedua, tempatkan pengatur posisi x dan y di meja objek mikroskop pada angka bulat pada posisi awal di tepi kanan tengah daerah penyaringan, maka GFOV berikutnya dicapai dengan pergeseran pengatur posisi x sebanyak satu satuan bulat. Jika bagian atas dari daerah penyaringan tercapai sebelum diperoleh jumlah GFOV yang diinginkan, mulailah lagi di tepi tengah kanan daerah penyaring satu GFOV di bawah yang pertama. Geserlah ke arah bawah membran, jika telah dicapai ujung baris GFOV. Lanjutkan seperti sebelumnya hingga diperoleh jumlah GFOV yang cukup.

Untuk injeksi volume besar, jika digunakan prosedur penghitungan parsial untuk rentang ukuran ≥ 10 µm dan ≥ 25 µm, hitung banyaknya partikel per ml dengan rumus:

$$\frac{PA_T}{A_P V}$$

*P* adalah banyaknya partikel yang terhitung; $A_T$ adalah luas daerah penyaringan membran, dalam $mm^2$; $A_P$ adalah luas daerah parsial yang dihitung, dalam $mm^2$, didasarkan atas banyaknya bidang gratikul yang dihitung; dan *V* adalah volume larutan yang disaring, dalam ml. Untuk gabungan larutan (unit injeksi volume kecil yang mengandung kurang dari 25 ml) atau unit tunggal injeksi volume kecil, hitung banyaknya partikel per unit dengan rumus:

$$\frac{PA_T}{A_P n}$$

*n* adalah jumlah unit yang dihitung (n = 1, jika digunakan unit individual); dan arti lambang lain seperti disebut di atas.

Untuk semua jenis produk, jika bahan uji diencerkan untuk mengurangi viskositas, faktor pengenceran harus diperhitungkan pada perhitungan hasil akhir.

## Interpretasi

Injeksi memenuhi persyaratan uji, jika banyaknya partikel yang ada (secara nyata atau menurut perhitungan) dalam tiap unit tertentu yang diuji atau tiap sampel gabungan yang diuji tidak melebihi nilai yang sesuai yang tercantum pada *Tabel 2.*

**Tabel 2. Hasil Hitung Partikel Metode Mikroskopik**

| | ≥ 10 μm | ≥ 25 μm |
|---|---|---|
| Injeksi volume kecil | 3000 | 300 per wadah |
| Injeksi volume besar | 12 | 2 per ml |

## KESERAGAMAN SEDIAAN <911>

*[CATATAN Dalam bab ini, satuan dan satuan sediaan adalah sinonim.]*

Untuk menjamin konsistensi satuan sediaan, masing-masing satuan dalam bets harus mengandung zat aktif dalam rentang yang mendekati kadar yang tertera pada etiket. Satuan sediaan didefinisikan sebagai bentuk sediaan yang mengandung dosis tunggal atau bagian dari dosis suatu zat aktif pada masing-masing unit.

Keseragaman sediaan dapat didefinisikan sebagai derajat keseragaman dari jumlah zat aktif dalam satuan sediaan. Karena itu persyaratan yang ditetapkan dalam bab ini berlaku untuk masing-masing zat aktif yang terkandung dalam satuan sediaan yang mengandung satu atau lebih zat aktif, kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi.

Keseragaman sediaan dapat ditetapkan dengan salah satu dari dua metode, yaitu *Keseragaman kandungan atau Keragaman bobot* (lihat *Tabel 1*). Uji *Keseragaman kandungan* berdasarkan pada penetapan kadar dari kandungan zat aktif dalam satuan sediaan untuk menentukan kandungan individu dalam batasan yang ditentukan. Uji *Keseragaman kandungan* dapat diterapkan untuk semua sediaan. Uji *Keseragaman kandungan* dipersyaratkan untuk bentuk sediaan berikut:

(K1) tablet salut, selain tablet salut selaput yang mengandung zat aktif 25 mg atau lebih yang merupakan 25% atau lebih dari bobot satu tablet;
(K2) sistem transdermal;
(K3) suspensi, emulsi atau gel dalam wadah dosis tunggal atau dalam kapsul lunak; yang digunakan hanya untuk pemakaian sistemik (tidak untuk sediaan obat luar);
(K4) inhalasi (selain larutan inhalasi dalam wadah ampul gelas atau plastik dan yang digunakan secara nebulasi) dikemas dalam satuan sediaan terukur;
(K5) sediaan padat (termasuk sediaan padat steril) yang dikemas dalam wadah dosis tunggal dan mengandung zat aktif atau inaktif yang ditambahkan, kecuali uji *Keragaman bobot* dapat diterapkan dalam situasi khusus seperti tercantum pada B2 dan B3 di bawah; dan
(K6) supositoria.

Uji *Keragaman bobot* diterapkan pada bentuk sediaan berikut:

(B1) larutan inhalasi yang dikemas dalam wadah ampul gelas atau plastik dan digunakan secara nebulasi, larutan oral yang dikemas dalam wadah satuan sediaan dan dalam kapsul lunak;
(B2) sediaan padat (termasuk sediaan padat steril) yang dikemas dalam wadah dosis tunggal dan tidak mengandung bahan yang ditambahkan, baik zat aktif atau inaktif;
(B3) sediaan padat (termasuk sediaan padat steril) yang dikemas dalam wadah dosis tunggal, dengan atau tanpa bahan yang ditambahkan, baik zat aktif atau inaktif, yang disiapkan dari larutan yang dibeku keringkan dalam wadah akhir, pada etiket dicantumkan metode pembuatan;
(B4) kapsul keras, tablet tidak bersalut atau tablet salut selaput, mengandung zat aktif 25 mg atau lebih yang merupakan 25 % atau lebih dari bobot satuan sediaan atau dalam hal kapsul keras, terhadap kandungan kapsul, kecuali keseragaman dari zat aktif lain tersedia pada dosis yang lebih kecil harus memenuhi persyaratan uji *Keseragaman kandungan*.

Uji *Keseragaman kandungan* dipersyaratkan untuk semua bentuk sediaan yang tidak memenuhi kondisi yang tercantum dalam uji *Keragaman bobot*. Jika dipersyaratkan uji *Keseragaman kandungan*, dengan menggunakan metode alternatif yang terdapat pada *Persyaratan umum* dalam Farmakope, dapat dilakukan uji *Keragaman bobot* dimana simpangan baku relatif kadar zat aktif pada sediaan akhir tidak lebih dari 2%, berdasarkan data proses validasi. Simpangan baku relatif kadar adalah simpangan baku relatif dari kadar per satuan sediaan (b/b) atau (b/v) dimana kadar tiap satuan sediaan setara dengan kadar tiap satuan sediaan dibagi dengan bobot satuan sediaan (rumus lihat pada *Tabel 2*).

### KESERAGAMAN KANDUNGAN

Pilih tidak kurang dari 30 satuan dan lakukan sebagai berikut untuk bentuk sediaan yang dimaksud. Jika jumlah zat aktif dalam satuan dosis tunggal berbeda dari yang dibutuhkan dalam *Penetapan kadar*, atur tingkat pengenceran dari larutan dan atau volume alikot sehingga kadar zat aktif dalam larutan akhir lebih kurang sama seperti yang tertera pada prosedur *Penetapan kadar*; atau jika *Penetapan kadar* dilakukan secara titrimetri, jika perlu gunakan titran dengan kadar

berbeda, sehingga volume titran yang diperlukan sesuai seperti yang tertera pada *Titrimetri* <711>; lihat juga pada *Uji* dan *Penetapan kadar* dalam *Ketentuan umum*. Jika dilakukan modifikasi dalam prosedur *Penetapan kadar* dalam masing-masing monografi, lakukan perubahan yang sesuai dalam rumus perhitungan dan faktor titrasi.

Jika prosedur khusus disebutkan untuk uji *Keseragaman kandungan* dalam masing-masing monografi, lakukan koreksi seperlunya terhadap hasil uji yang diperoleh sebagai berikut:

1) Buat campuran contoh dari sejumlah satuan sediaan untuk memberikan jumlah contoh yang cukup yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam masing-masing monografi ditambah jumlah yang diperlukan untuk prosedur khusus dalam uji *Keseragaman kandungan* dalam monografi dengan cara menggerus halus tablet atau mencampur isi kapsul atau larutan oral, suspensi, emulsi, gel atau padatan dalam wadah dosis tunggal untuk memperoleh campuran homogen. Jika campuran homogen tidak diperoleh dengan cara ini, gunakan sejumlah pelarut yang sesuai atau prosedur lain untuk membuat larutan yang mengandung semua zat aktif; dan gunakan sejumlah alikot yang sesuai dari larutan ini untuk prosedur yang tertera.
2) Lakukan penetapan kadar secara terpisah, ukur saksama sejumlah campuran contoh dari kapsul, tablet, suspensi, inhalasi atau padatan dalam wadah dosis tunggal, dengan cara (a) seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dan (b) menggunakan prosedur khusus yang tertera pada *Keseragaman kandungan* dalam monografi.
3) Hitung bobot zat aktif setara dengan rata-rata satu satuan sediaan dengan (a) menggunakan hasil uji yang diperoleh pada prosedur *Penetapan kadar* dan (b) menggunakan hasil uji yang diperoleh dari prosedur khusus.
4) Hitung faktor koreksi F, dengan rumus:

$$F = \frac{W}{P}$$

*W* adalah bobot zat aktif setara dengan satu satuan sediaan rata-rata yang diperoleh dari prosedur *Penetapan kadar*, dan *P* adalah bobot zat aktif setara dengan satu satuan sediaan rata-rata yang diperoleh dari prosedur khusus. Jika

$$\frac{100|W - P|}{W}$$

lebih besar dari 10, penggunaan faktor koreksi tidak absah.

1) Koreksi yang absah dapat digunakan hanya jika F tidak kurang dari 1,030 juga tidak lebih dari 1,100 atau tidak kurang dari 0,900 juga tidak lebih dari 0,970. Jika F antara 0,970 dan 1,030 tidak diperlukan koreksi.
2) Jika F terletak antara 1,030 dan 1,100 atau antara 0,900 dan 0,970; hitung bobot zat aktif dalam tiap satuan sediaan dengan mengalikan tiap bobot yang diperoleh menggunakan prosedur khusus dengan F.

TABLET TIDAK BERSALUT, BERSALUT ATAU KEMPA; KAPSUL; LARUTAN ORAL DALAM WADAH DOSIS TUNGGAL; SUSPENSI ORAL, EMULSI ORAL ATAU GEL ORAL DALAM WADAH DOSIS TUNGGAL DAN SEDIAAN PADAT (TERMASUK SEDIAAN PADAT STERIL) DALAM WADAH DOSIS TUNGGAL Tetapkan kadar 10 satuan satu per satu seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam masing-masing monografi, kecuali dinyatakan lain pada uji *Keseragaman kandungan* dalam masing-masing monografi. Hitung nilai penerimaan seperti berikut.

Untuk larutan oral, suspensi oral, emulsi oral atau gel oral dalam wadah dosis tunggal, lakukan *Penetapan kadar* dari sejumlah bahan yang telah tercampur sempurna dan dituang dari setiap wadah tidak lebih dari 5 detik, atau untuk sediaan yang sangat kental, lakukan *Penetapan kadar* pada sejumlah bahan yang tercampur sempurna dan dikeluarkan isinya secara kuantitatif dari masing-masing wadah dan nyatakan hasilnya sebagai dosis yang terpindahkan.

**Perhitungan nilai penerimaan** Hitung nilai penerimaan dengan rumus:

$$\left|M - \overline{X}\right| + ks$$

Keterangan seperti tercantum pada *Tabel 2*.

SUPOSITORIA, SISTEM TRANSDERMAL DAN INHALASI DOSIS TERUKUR *[Catatan perhitungan nilai penerimaan tidak dipersyaratkan untuk bentuk sediaan ini]* Tetapkan kadar 10 satuan satu per satu seperti yang tertera pada *Penetapan kadar* dalam masing-masing monografi, kecuali dinyatakan lain pada uji *Keseragaman kandungan.*

## KERAGAMAN BOBOT

Pilih tidak kurang dari 30 satuan dan lakukan sebagai berikut untuk sediaan yang dimaksud. Hasil yang diperoleh dari *Penetapan kadar* seperti yang tertera pada masing-masing monografi, disebut hasil A yang dinyatakan dalam persen dari yang tertera pada etiket *[lihat: Perhitungan nilai penerimaan]* Kadar (bobot zat aktif per bobot satuan sediaan) diasumsikan homogen *[Catatan Contoh selain dari satuan pengujian ini dapat diambil dari bets yang sama untuk penetapan kadar].*

TABLET TIDAK BERSALUT atau SALUT SELAPUT Timbang saksama 10 tablet satu per satu. Hitung kadar zat aktif dalam tiap tablet yang dinyatakan

dalam persen dari yang tertera pada etiket, pada tiap tablet dari bobot masing-masing tablet dan hasil dari *Penetapan kadar*. Hitung nilai penerimaan.

KAPSUL KERAS Timbang saksama 10 kapsul satu per satu, beri identitas masing-masing kapsul. Keluarkan isi masing-masing kapsul dengan cara yang sesuai. Timbang saksama tiap cangkang kapsul kosong, dan hitung bobot bersih dari isi tiap kapsul dengan cara mengurangkan bobot cangkang kapsul dari masing-masing bobot kapsul. Hitung jumlah zat aktif dalam tiap kapsul yang dinyatakan dalam persen dari yang tertera pada etiket dari bobot bersih isi masing-masing kapsul dan hasil dari *Penetapan kadar*. Hitung nilai penerimaan.

KAPSUL LUNAK Timbang saksama 10 kapsul utuh satu per satu untuk memperoleh bobot kapsul, beri identitas tiap kapsul. Kemudian buka kapsul dengan alat pemotong bersih dan kering yang sesuai seperti gunting atau pisau tajam, keluarkan isi dan bilas dengan pelarut yang sesuai. Biarkan sisa pelarut menguap dari cangkang kapsul pada suhu ruang dalam waktu lebih kurang 30 menit, lakukan pencegahan terhadap penarikan atau kehilangan kelembaban. Timbang cangkang kapsul dan hitung bobot bersih isi kapsul.

Hitung jumlah zat aktif dalam tiap kapsul yang dinyatakan dalam persen dari yang tertera pada etiket, dari bobot bersih isi masing-masing kapsul dan hasil dari *Penetapan kadar*. Hitung nilai penerimaan.

SEDIAAN PADAT (TERMASUK SEDIAAN PADAT STERIL) DALAM WADAH DOSIS TUNGGAL Lakukan seperti yang tertera pada *Kapsul keras,* lakukan masing-masing satuan dengan cara seperti yang tertera pada uraian tersebut. Hitung nilai penerimaan.

LARUTAN ORAL YANG DIKEMAS DALAM WADAH DOSIS TUNGGAL Timbang saksama sejumlah cairan yang dikeluarkan sampai habis dalam waktu tidak lebih dari 5 detik untuk masing-masing 10 wadah satu per satu. Jika perlu, hitung kesetaraan volume setelah penetapan bobot jenis. Hitung jumlah zat aktif dalam tiap wadah dosis tunggal yang dinyatakan dalam persen dari yang tertera pada etiket, dalam jumlah cairan yang dikeluarkan dari tiap wadah dosis tunggal terhadap bobot bersih isi masing-masing wadah dosis tunggal dan hasil dari *Penetapan kadar*. Hitung nilai penerimaan.

**Perhitungan nilai penerimaan** Hitung nilai penerimaan seperti yang tertera pada uji *Keseragaman kandungan*, kecuali kandungan masing-masing satuan diganti dengan estimasi kandungan masing-masing sebagai berikut:

$X_1, X_2, ..., X_n$ = estimasi isi masing-masing satuan yang diuji, dimana $X_i = w_i \times A/\overline{W}$

$w_1, w_2, ..., w_n$ = bobot masing-masing satuan yang diuji untuk *Keragaman bobot*

A = kandungan zat aktif (persen yang tertera pada etiket) yang dinyatakan seperti pada *Penetapan kadar*

$\overline{W}$ = rata-rata dari bobot masing-masing satuan ($w_1, w_2, ..., w_n$) yang digunakan pada *Penetapan kadar*

LARUTAN INHALASI DIKEMAS DALAM WADAH AMPUL GELAS ATAU PLASTIK DAN DIMAKSUDKAN UNTUK PENGGUNAAN NEBULIZER

*[Catatan Perhitungan nilai penerimaan tidak dipersyaratkan untuk bentuk sediaan ini]* Timbang saksama 10 wadah satu persatu, beri identitas tiap wadah. Keluarkan isi masing-masing wadah dengan cara yang sesuai. Timbang saksama masing-masing wadah kosong, dan hitung bobot bersih masing-masing wadah dengan mengurangkan bobot wadah terhadap bobot wadah dan isi. Hitung jumlah zat aktif dalam tiap wadah yang dinyatakan dalam persen dari yang tertera pada etiket, pada tiap wadah.

## KRITERIA

Gunakan kriteria berikut kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi.

TABLET SALUT, TIDAK BERSALUT ATAU KEMPA; KAPSUL; LARUTAN ORAL, SUSPENSI ORAL, EMULSI ORAL ATAU GEL ORAL DALAM WADAH DOSIS TUNGGAL DAN SEDIAAN PADAT (TERMASUK SEDIAAN PADAT STERIL) DALAM WADAH DOSIS TUNGGAL. Persyaratan untuk keseragaman sediaan dipenuhi jika nilai penerimaan dari 10 unit pertama dosis tunggal lebih kecil atau sama dengan *L 1%*. Jika nilai penerimaan lebih besar dari *L 1%* lakukan pengujian 20 satuan berikutnya dan hitung nilai penerimaan. Persyaratan terpenuhi jika nilai penerimaan akhir dari 30 satuan lebih kecil atau sama dengan *L 1%* dan tidak satupun lebih kecil dari [1-L2*0,01]M atau tidak lebih dari [1+L2*0,01]M seperti yang dinyatakan dalam perhitungan nilai penerimaan pada masing-masing *Keseragaman kandungan* atau pada *Keragaman bobot.* Kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi, *L1* sama dengan 15,0 dan *L2* sama dengan 25,0.

SUPOSITORIA

*Batas A* (jika harga rata-rata dari harga batas yang tertera pada definisi potensi dalam tiap monografi adalah 100,0% atau kurang) Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan untuk keseragaman sediaan terpenuhi jika jumlah isi masing-masing dari 10 satuan yang ditetapkan dengan metode pada *Keseragaman kandungan* terletak dalam rentang antara 85,0% hingga 115,0% dari yang tertera pada etiket dan simpangan baku relatif lebih kecil atau sama dengan 6,0%.

Jika 1 satuan terletak di luar rentang 85,0% hingga 115,0% dari yang tertera pada etiket, dan tidak satupun di luar rentang 75,0% hingga 125,0% dari yang tertera

pada etiket, atau simpangan baku relatif lebih besar dari 6,0%, atau jika kondisi keduanya tidak terpenuhi, lakukan pengujian tambahan 20 satuan. Persyaratan terpenuhi jika tidak lebih dari 1 dari 30 satuan di luar rentang 85,0% hingga 115,0% dari yang tertera pada etiket, dan tidak ada satupun diluar rentang 75,0% hingga 125,0% dari yang tertera pada etiket dan simpangan baku relatif dari 30 satuan tidak lebih dari 7,8%.

*Batas B* (jika harga rata-rata dari harga batas yang tertera pada definisi potensi dalam tiap monografi adalah lebih besar dari 100,0%).

1. Jika harga rata-rata satuan yang diuji adalah 100,0% atau kurang, persyaratan seperti pada *Batas A*.
2. Jika harga rata-rata satuan yang diuji lebih besar dari atau sama dengan batas rata-rata yang dinyatakan dalam potensi masing-masing monografi, persyaratan seperti pada *Batas A* kecuali kata-kata "yang tertera pada etiket" diganti dengan kata-kata "yang tertera pada etiket dikalikan dengan rata-rata batas yang dinyatakan dalam potensi dalam monografi dibagi dengan 100".
3. Jika harga rata-rata satuan yang diuji antara 100% dan rata-rata batas yang dinyatakan dalam potensi pada masing-masing monografi, persyaratan seperti *Batas A*, kecuali kata-kata "yang tertera pada etiket" diganti dengan kata-kata "yang tertera pada etiket dikalikan dengan nilai rata-rata dari satuan yang diuji (dinyatakan dalam persen dari yang tertera pada etiket) dibagi dengan 100".

## SISTEM TRANSDERMAL DAN KEMASAN INHALASI DALAM DOSIS TERUKUR

*Batas A* (jika harga rata-rata dari harga batas yang tertera pada definisi potensi dalam tiap monografi adalah 100,0% atau kurang) Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan keseragaman dosis dipenuhi jika jumlah zat aktif tidak kurang dari 9 dari 10 satuan seperti ditetapkan dari *Keseragaman kandungan* (atau dalam hal bentuk larutan inhalasi dalam wadah ampul gelas atau plastik dan digunakan untuk nebulasi, dari metode *Keseragaman kandungan* atau *Keragaman bobot*) terletak dalam rentang 85,0% hingga 115,0% dari yang tertera pada etiket dan tidak satupun terletak di luar rentang 75,0% hingga 125,0% dari yang tertera pada etiket, dan simpangan baku relatif dari 10 satuan lebih kecil atau sama dengan 6,0%.

Jika 2 atau 3 satuan sediaan di luar rentang 85,0% hingga 115,0% dari yang tertera pada etiket, tetapi tidak ada satupun yang terletak di luar rentang 75,0% hingga 125,0% dari yang tertera pada etiket atau jika simpangan baku relatif lebih besar dari 6,0% atau jika kedua kondisi tidak dipenuhi, lakukan uji tambahan menggunakan 20 satuan sediaan. Persyaratan dipenuhi jika tidak lebih dari 3 dari 30 satuan terletak di luar rentang 85,0% hingga 115,0% dari yang tertera pada etiket dan tidak ada satu satuanpun yang terletak di luar rentang 75,0% hingga 125,0% dari yang tertera pada etiket dan simpangan baku relatif dari 30 satuan sediaan tidak lebih dari 7,8%.

*Batas B* (jika harga rata-rata dari harga batas yang tertera pada definisi potensi dalam tiap monografi adalah lebih besar dari 100,0%)

1. Jika harga rata-rata satuan sediaan yang diuji 100,0% atau kurang, persyaratan seperti yang tertera pada *Batas A*.
2. Jika harga rata-rata satuan sediaan yang diuji lebih besar dari atau sama dengan rata-rata batas yang tertera dalam ketentuan potensi pada masing-masing monografi, persyaratan seperti yang tertera pada *Batas A* kecuali kata-kata "yang tertera pada etiket" diganti dengan kata-kata "seperti tertera pada etiket dikalikan dengan rata-rata harga batas yang tertera pada ketentuan potensi dalam monografi dibagi dengan 100".
3. Jika harga rata-rata dari satuan sediaan yang diuji terletak antara 100% dan rata-rata harga batas yang tertera pada ketentuan potensi pada masing-masing monografi persyaratan seperti yang tertera pada *Batas A*, kecuali kata-kata "yang tertera pada etiket" diganti dengan kata-kata "yang tertera pada etiket dikalikan dengan harga rata-rata satuan sediaan yang diuji (dinyatakan dalam persen yang tertera pada etiket) dibagi dengan 100".

**Tabel 1. Penggunaan Uji Keseragaman Kandungan dan Uji Keragaman Bobot untuk Sediaan**

| Bentuk sediaan | Tipe | Sub tipe | Kadar dan perbandingan zat aktif | |
|---|---|---|---|---|
| | | | ≥ 25 mg dan ≥ 25 % | < 25 mg atau < 25% |
| Tablet | Tidak bersalut | | Keragaman bobot | Keseragaman kandungan |
| | Salut | Selaput | Keragaman bobot | Keseragaman kandungan |
| | | Lainnya | Keseragaman kandungan | Keseragaman kandungan |
| Kapsul | Keras | | Keragaman bobot | Keseragaman kandungan |
| | Lunak | Suspensi, emulsi, atau gel | Keseragaman kandungan | Keseragaman kandungan |
| | | Larutan | Keragaman bobot | Keragaman bobot |
| Sediaan padat dosis tunggal | Komponen tunggal | | Keragaman bobot | Keragaman bobot |
| | Komponen ganda | Larutan beku kering dalam wadah akhir | Keragaman bobot | Keragaman bobot |
| | | Lainnya | Keseragaman kandungan | Keseragaman kandungan |
| Suspensi, emulsi, atau gel untuk penggunaan sistemik dalam wadah dosis tunggal | | | Keseragaman kandungan | Keseragaman kandungan |
| Larutan untuk inhalasi yang dikemas dalam wadah ampul gelas atau plastik dan digunakan untuk penggunaan nebuliser dan larutan oral yang dikemas dalam wadah dosis tunggal dan dalam kapsul lunak | | | Keragaman bobot | Keragaman bobot |
| Inhalasi (selain dari larutan untuk inhalasi yang dikemas dalam ampul gelas atau plastik dan ditujukan untuk penggunaan nebulasi) dikemas dalam wadah dosis terukur | | | Keseragaman kandungan | Keseragaman kandungan |
| Sistem transdermal | | | Keseragaman kandungan | Keseragaman kandungan |
| Supositoria | | | Keseragaman kandungan | Keseragaman kandungan |
| Lain-lain | | | Keseragaman kandungan | Keseragaman kandungan |

**Tabel 2**

| Variabel | Definisi | Kondisi | Nilai |
|---|---|---|---|
| $\bar{X}$ | Rata-rata kandungan masing-masing ($X_1$,$X_2$,...Xn) yang dinyatakan dalam persentase dari yang tertera pada etiket | | |
| $X_1, X_2, ..., X_n$ | Kandungan masing-masing satuan sediaan yang diuji, dinyatakan dalam persentase yang tertera pada etiket | | |
| n | Jumlah contoh (jumlah satuan dalam contoh) | | |
| k | Konstanta penerimaan | Jika n = 10, maka k = | 2,4 |
| | | Jika n = 30, maka k= | 2,0 |
| s | Simpangan baku contoh | | $\left[\frac{\sum_{i=1}^{n}(x_i-\bar{X})^2}{n-1}\right]^{1/2}$ |
| Simpangan baku relatif | Simpangan baku contoh yang dinyatakan dalam persentase rata-rata | | $\frac{100s}{\bar{X}}$ |
| M (kasus 1) yang digunakan jika T 101,5 | Nilai rujukan | Jika 98,5% $\leq \bar{X} \leq$ 101,5%, maka | M= $\bar{X}$ (AV =ks) |
| | | Jika $\bar{X}$ <98,5%, maka | M = 98,5%<br>(AV = 98,5 - $\bar{X}$ +ks) |
| | | Jika $\bar{X}$ >101,5%, maka | M = 101,5%<br>(AV = $\bar{X}$ -101,5% +ks) |
| M (kasus 2) yang digunakan jika T> 101,5 | Nilai rujukan | Jika 98,5% $\leq \bar{X} \leq$ T maka | M= $\bar{X}$<br>(AV =ks) |
| | | Jika $\bar{X}$ <98,5%, maka | M = 98,5%<br>(AV = 98,5 - $\bar{X}$ +ks) |
| | | Jika $\bar{X}$ >T maka | M = T %<br>(AV = $\bar{X}$ -T+ks) |
| Nilai penerimaan (AV) | | | Rumus umum $\lvert M - \bar{X} \rvert + ks$<br>(perhitungan di atas spesifik untuk kasus yang berbeda) |
| L1 | Nilai penerimaan maksimum yang diperbolehkan | | L1 = 15,0 kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi |
| L2 | Rentang deviasi maksimum dari tiap satuan sediaan yang diuji dari perhitungan nilai M | Pada keadaan yang rendah, tidak ada satupun hasil satuan sediaan yang boleh kurang dari (1-L2* 0,01) M. Dalam keadaan yang lebih tinggi tidak ada satupun hasil satuan sediaan yang boleh lebih besar dari (1+L2* 0,01) (berdasarkan pada nilai L2= 25,0) | L2 = 25,0 kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi |
| T | Nilai kandungan tiap satuan sediaan pada saat diproduksi, dinyatakan sebagai persentase dari yang tertera pada etiket. Untuk penggunaan pada farmakope ini, kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi, T adalah 100,0% dan untuk keperluan produsen, T adalah nilai hasil uji yang ditargetkan produsen pada waktu pembuatan. | | |

# KROMATOGRAFI <931>

## PENDAHULUAN

Bab ini membahas istilah dan prosedur yang digunakan dalam kromatografi serta memberikan informasi umum. Persyaratan khusus uji kromatografi, dan penetapan kadar bahan obat dan sediaan obat, termasuk fase diam dan fase gerak, tertera dalam masing-masing monografi.

Kromatografi didefinisikan sebagai prosedur pemisahan zat terlarut oleh suatu proses migrasi diferensial dinamis dalam sistem yang terdiri dari dua fase atau lebih, salah satu di antaranya bergerak secara berkesinambungan dalam arah tertentu dan didalamnya zat tersebut menunjukkan perbedaan mobilitas disebabkan adanya perbedaan dalam adsorpsi, partisi, kelarutan, tekanan uap, ukuran molekul atau kerapatan muatan ion. Dengan demikian masing-masing zat yang terpisah dapat diidentifikasi atau ditetapkan kadarnya dengan prosedur analitik.

Teknik kromatografi umum membutuhkan zat terlarut terdistribusi diantara dua fase, satu diantaranya diam (fase diam), yang lainnya bergerak (fase gerak). Fase gerak membawa zat terlarut melalui media, hingga terpisah dari zat terlarut lainnya, yang terelusi lebih awal atau lebih akhir. Umumnya zat terlarut dibawa melewati media pemisah oleh aliran suatu pelarut berbentuk cairan atau gas yang disebut eluen. Fase diam dapat bertindak sebagai zat penjerap, seperti halnya penjerap alumina, dan silika gel yang diaktifkan, dan resin penukar ion, atau dapat bertindak melarutkan zat terlarut sehingga terjadi partisi antara fase diam dan fase gerak. Dalam proses terakhir ini suatu lapisan cairan disalutkan pada suatu penyangga yang iner, atau secara kimia terikat pada silika gel, atau terikat langsung pada dinding kapiler leburan silika berfungsi sebagai fase diam. Partisi merupakan mekanisme pemisahan yang utama dalam kromatografi gas-cair, kromatografi kertas, kromatografi kolom dan kromatografi lapis tipis yang disebut pemisahan cair-cair. Dalam praktek, seringkali pemisahan disebabkan oleh suatu kombinasi efek adsorpsi dan partisi. ▪ Prinsip pemisahan lain mencakup penukar ion, pembentukan pasangan ion, eksklusi ukuran, interaksi hidrofobik dan pengenalan kiral.▪

Jenis-jenis kromatografi yang bermanfaat dalam analisis kualitatif dan kuantitatif yang digunakan dalam prosedur pengujian Farmakope Indonesia adalah Kromatografi Kolom, Kromatografi Gas, Kromatografi Kertas, Kromatografi Lapis Tipis (termasuk Kromatografi Lapis Tipis Kinerja Tinggi (KLTKT)), dan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT). Kromatografi kertas dan kromatografi lapis tipis umumnya lebih bermanfaat untuk tujuan identifikasi, karena mudah dan sederhana. Kromatografi kolom memberikan pilihan fase diam yang lebih luas dan berguna untuk pemisahan masing-masing senyawa secara kuantitatif dari suatu campuran. ▪Kromatografi lapis tipis kinerja tinggi,▪ kromatografi gas dan kromatografi cair kinerja tinggi membutuhkan peralatan yang lebih rumit dan umumnya ▪memberikan hasil dengan resolusi tinggi▪ dan dapat mengidentifikasi serta menetapkan secara kuantitatif bahan dalam jumlah yang sangat kecil.

**Penggunaan baku pembanding dalam uji identifikasi** Dalam kromatografi kertas dan kromatografi lapis tipis, rasio jarak rambat (diukur sampai titik yang memberikan intensitas maksimum pada bercak) suatu senyawa tertentu yang merambat pada media terhadap jarak rambat fase gerak, diukur dari titik penotolan, dinyatakan sebagai harga $R_F$ senyawa tersebut. Rasio jarak rambat suatu senyawa tertentu dengan jarak rambat baku pembanding dinyatakan sebagai harga $R_R$. Harga $R_F$ berubah sesuai kondisi percobaan karena itu identifikasi sebaiknya dilakukan dengan menggunakan baku pembanding autentik pada kromatogram yang sama.

Untuk maksud ini kromatogram dibuat dengan menotolkan larutan uji, larutan baku pembanding, dan suatu campuran zat uji dan baku pembanding dalam jumlah yang lebih kurang sama pada penjerap lapis tipis atau kertas, dalam suatu garis lurus sejajar dengan tepi lempeng kromatografi atau kertas. Tiap penotolan sampel mengandung zat uji yang bobotnya lebih kurang sama. Jika zat uji yang diidentifikasi dan baku pembanding itu sama, terdapat kesesuaian dalam warna dan harga $R_F$ pada semua kromatogram, dan kromatogram dari campuran menghasilkan bercak tunggal, yaitu harga $R_R$ adalah 1,0.

**Letak komponen** Letak bercak pada kromatografi kertas atau lapis tipis dapat ditetapkan dengan: (1) Pengamatan langsung jika senyawa terlihat pada cahaya biasa, cahaya ultraviolet gelombang pendek (254 nm) atau gelombang panjang (360 nm), (2) Pengamatan dengan cahaya biasa atau cahaya ultraviolet setelah disemprot dengan pereaksi yang membuat bercak tersebut tampak (pereaksi sebaiknya disemprotkan melalui alat pengabut), (3) Menggunakan pencacah Geiger-Muller atau teknik autoradiografi, jika terdapat zat radioaktif, (4) Menempatkan potongan penjerap dan zat pada media pembiakan yang telah ditanami untuk melihat hasil stimulasi atau hambatan pertumbuhan bakteri.

Pada kromatografi kolom terbuka, dalam kromatografi cair kinerja tinggi yang dilakukan pada laju aliran yang tetap, serta dalam kromatografi gas, waktu retensi, *t*, didefenisikan sebagai waktu antara saat penyuntikan sampel dan munculnya puncak sampel yang terelusi, dapat digunakan sebagai parameter identifikasi. Larutan uji atau turunannya, larutan baku pembanding serta larutan campuran kedua zat tersebut sama banyak dapat dikromatografikan berturut-turut menggunakan kolom dan kondisi kromatografi yang sama. Pada pengamatan campuran hanya boleh tampak satu puncak. Rasio waktu retensi zat uji, baku pembanding dan campuran keduanya terhadap waktu retensi baku internal disebut waktu retensi relatif, $R_R$ dan sering digunakan sebagai parameter identifikasi.

Penyimpangan harga $R_R$, $R_F$ atau t, yang diukur untuk zat uji dari harga yang diperoleh untuk baku pembanding dan campuran tidak boleh melampaui

estimasi kehandalan yang ditentukan secara statistik dari penetapan berulang kadar baku pembanding.

Identifikasi dengan metode kromatografi ini pada kondisi tertentu, memberikan petunjuk identitas yang jelas, namun bukan merupakan suatu cara identifikasi yang pasti. Kesamaan parameter identitas pada 3 hingga 6 perangkat kondisi kromatografi yang berbeda (suhu, isi kolom, zat penjerap, eluen, fase gerak, berbagai turunan kimia dan sebagainya) memperbesar kemungkinan bahwa zat uji dan baku pembanding identik. Sekalipun demikian banyak senyawa isomer yang tidak dapat dipisahkan. Identifikasi secara kimia, spektroskopi atau fisikokimia dari senyawa yang terelusi, digabung dengan identitas kromatografi merupakan kriteria identifikasi yang paling absah. Untuk maksud ini, masing-masing komponen yang dipisahkan secara kromatografi dapat dikumpulkan untuk identifikasi lebih lanjut.

## Kromatografi Kertas

Pada kromatografi kertas, adsorben adalah selembar kertas dengan susunan tekstur dan ketebalan yang sesuai. Pemisahan kromatografi dapat berlangsung menggunakan fase cair tunggal dengan proses yang sama dengan kromatografi adsorpsi dalam kolom. Oleh karena kandungan air pada kertas, atau imbibisi selektif dari komponen hidrofilik fase cair oleh serat kertasnya, dapat dianggap sebagai fase diam, maka mekanisme partisi berperan penting dalam pemisahan.

Sebagai alternatif, dapat juga digunakan sistem dua fase. Kertas diimpregnasi dengan salah satu fase, yang kemudian menjadi fase diam (umumnya fase yang lebih polar dalam hal kertas tidak dimodifikasi). Kromatografi dikembangkan dengan merambatkan fase gerak melalui kertas. Pengembangan kromatografi menaik dapat dilakukan dengan merambatkan pelarut oleh gaya kapiler pada kertas, ataupun kromatografi menurun yang pelarutnya mengalir oleh gaya gravitasi.

Harga $R_F$ akan berbeda bila kromatogram dikembangkan searah serat kertas (arah mesin), dibandingkan dengan tegak lurus terhadap serat kertas. Oleh karena itu, dalam suatu seri kromatogram, arah perambatan pelarut harus dipertahankan tetap terhadap serat kertas. (arah mesin umumnya ditandai oleh pabrik pada kemasan kertas kromatografi).

### KROMATOGRAFI MENURUN

Pada kromatografi menurun, fase gerak dibiarkan mengalir turun pada kertas kromatografi.

**Alat** Alat utama untuk kromatografi menurun terdiri dari komponen berikut.

*Bejana kromatografi bertutup kedap uap,* yang mempunyai lubang untuk penambahan pelarut atau untuk pengurangan tekanan dalam bejana. Bejana sebaiknya dari kaca, baja tahan karat atau porselen, dan dirancang sedemikian, hingga dapat dilakukan pengamatan selama kromatografi berlangsung, tanpa membuka bejana. Tabung silinder kaca yang tinggi dapat digunakan, jika dibuat kedap uap dengan tutup yang sesuai dan bahan penyegel.

*Rak tahan korosi*, yang lebih kurang 5 cm lebih rendah dari tinggi bejana bagian dalam. Rak digunakan sebagai penyangga bak pelarut dan batang kaca antisifon, yang menahan kertas kromatografi.

Satu atau lebih *bak pelarut terbuat dari kaca*, yang dapat menampung sejumlah pelarut lebih dari yang diperlukan untuk satu kali kromatografi. Panjang bak pelarut harus lebih panjang daripada lebar kertas kromatografi.

*Batang kaca antisifon*, yang disangga oleh rak, letaknya di luar, sejajar dan sedikit lebih tinggi dengan tepi bak pelarut.

*Kertas kromatografi*, berupa kertas saring khusus, dengan lebar tidak kurang dari 2,5 cm, tidak lebih lebar dari panjang bak pelarut dan dipotong lebih kurang sama dengan tinggi bejana. Dibuat garis tipis dengan pensil melintang pada kertas pada jarak tertentu dari salah satu ujung kertas, hingga jika kertas digantung pada batang kaca antisifon, dengan ujung atas di dalam bak pelarut dan ujung bawahnya tergantung bebas dalam bejana, garis tersebut terletak beberapa cm di bawah batang kaca antisifon. Usahakan agar kertas tidak terkontaminasi dan tidak kotor.

**Prosedur** Zat uji dilarutkan dalam pelarut yang sesuai. Sejumlah volume larutan yang umumnya mengandung 1 g hingga 20 g zat, ditotolkan dengan pipet mikro pada titik-titik tertentu pada garis pensil, diameter bercak 6 mm hingga 10 mm dengan jarak antar bercak tidak kurang dari 3 cm. Jika jumlah bercak yang ditotolkan akan menghasilkan diameter melebihi 6 mm hingga 10 mm, totolkan larutan sedikit demi sedikit pada titik yang sama, tiap kali biarkan mengering dahulu sebelum ditotolkan lagi.

Kertas tersebut digantung dalam bejana dengan menggunakan batang kaca antisifon yang menahan ujung atas kertas di dalam bak pelarut. Dasar bejana digenangi dengan sistem pelarut yang ditetapkan. Penjenuhan bejana dapat dipercepat dengan cara melapisi dinding bagian dalam bejana dengan kertas saring yang dibasahi dengan sistem pelarut yang ditetapkan. Hal yang penting adalah menjamin bagian kertas yang tergantung di bawah batang kaca antisifon harus tergantung bebas di dalam bejana tanpa menyentuh rak, dinding bejana atau cairan yang terdapat dalam bejana. Bejana ditutup rapat agar terjadi penjenuhan bejana dan kertas dengan uap pelarut. Jika perlu tekanan dalam yang berlebihan dikurangi. Untuk bejana berukuran besar, mungkin perlu dilakukan penjenuhan selama satu malam.

Sejumlah fase gerak dengan volume lebih dari yang diperlukan untuk kromatografi dijenuhkan dengan fase diam dengan cara pengocokan. Setelah jenuh, fase gerak dimasukkan ke dalam bak pelarut melalui lubang. Lubang ditutup dan fase gerak dibiarkan merambat turun pada kertas sejauh yang dikehendaki. Pada waktu membuka tutup bejana dan mengangkat kertas, usahakan agar pelarut tidak merambat lagi. Batas rambat pelarut segera ditandai dan kertas dikeringkan.

Kromatogram diamati dan diukur langsung atau setelah disemprotkan dengan pereaksi yang sesuai untuk menampakkan bercak obat yang terisolasi atau obat yang telah terpisah. Bagian kertas yang telah ditentukan mengandung obat yang telah terpisah dapat digunting dan dilarutkan dengan pelarut yang sesuai, dan dibuat larutan mencapai volume tertentu untuk analisis kuantitatif dengan teknik kimia atau instrumen yang sesuai. Prosedur yang sama dapat dilakukan dengan berbagai kadar baku pembanding yang ditotolkan pada kertas yang sama dengan rentang kadar yang sesuai untuk membuat kurva kalibrasi yang absah.

## KROMATOGRAFI MENAIK

Pada kromatografi menaik, ujung bawah kertas dicelupkan ke dalam fase gerak, sehingga memungkinkan fase gerak merambat naik pada kertas oleh gaya kapiler.

**Alat** Alat yang digunakan pada dasarnya sama dengan peralatan yang diuraikan pada *Kromatografi menurun.*

**Prosedur** Larutan uji ditotolkan pada kertas dengan cara seperti yang tertera pada *Kromatografi menurun*, di atas batas kertas yang tercelup dalam fase gerak. Dasar bejana digenangi dengan sistem pelarut pengembang. Jika digunakan sistem dua fase, maka kedua fase tersebut ditambahkan. Sebaiknya dinding bagian dalam bejana dilapisi kertas saring dan lapisan kertas ini dijenuhkan dengan sistem pelarut. Bak pelarut kosong diletakkan pada dasar bejana dan kertas digantung dengan sedemikian hingga bagian ujung kertas yang telah ditotolkan tergantung bebas di dalam bak pelarut kosong.

Bejana ditutup rapat dan dijenuhkan menurut cara yang tertera pada *Kromatografi menurun*, kemudian fase gerak dengan jumlah berlebih dari yang diperlukan untuk membasahi seluruh kertas dituangkan ke dalam bak pelarut melalui lubang. Bejana kemudian ditutup lagi. Jika batas perambatan pelarut telah mencapai ketinggian yang dikehendaki, bejana dibuka, kertas dikeluarkan dan dikeringkan.

Analisis kuantitatif bercak dapat dilakukan menurut cara yang tertera pada *Kromatografi menurun.*

## Kromatografi Lapis Tipis

Pada kromatografi lapis tipis, adsorben merupakan lapisan tipis serbuk halus yang dilapiskan pada lempeng kaca, plastik atau logam secara merata, umumnya digunakan lempeng kaca. Lempeng yang dilapisi dapat dianggap sebagai "kolom kromatografi terbuka" dan pemisahan dicapai dapat berdasarkan adsorpsi, partisi, atau kombinasi kedua efek, tergantung dari jenis fase diam, cara pembuatan dan jenis pelarut yang digunakan. Kromatografi lapis tipis dengan lapisan penukar ion dapat digunakan untuk pemisahan senyawa polar. Perkiraan identifikasi diperoleh melalui pengamatan bercak dengan harga $R_f$ yang identik dan ukuran yang hampir sama, dengan menotolkan zat uji dan baku pembanding pada lempeng yang sama. Rasio visual ukuran atau intensitas bercak dapat digunakan untuk memperkirakan kadar secara semi kuantitatif. Pengukuran kuantitatif dimungkinkan jika menggunakan densitometer (pengukuran serapan atau fluoresensi); atau bercak dapat dikerok dari lempeng, kemudian diekstraksi dengan pelarut yang sesuai dan diukur secara spektrofotometri. Pada kromatografi lapis tipis dua dimensi, lempeng yang telah dielusi diputar $90^0$ dan dielusi lagi, umumnya menggunakan bejana lain yang dijenuhkan dengan sistem pelarut yang berbeda.

**Alat** Alat dan bahan yang dapat digunakan untuk kromatografi lapis tipis adalah sebagai berikut.

▪*Lempeng KLT atau KLTKT* Secara umum kromatografi menggunakan lempeng atau lembaran berlapis (pada kaca, aluminium, atau polyester) dengan ukuran yang sesuai. Jika perlu lempeng dibersihkan sebelum digunakan untuk pemisahan. Hal ini dapat dilakukan dengan dialiri atau dicelupkan ke dalam pelarut yang sesuai. Lempeng dapat juga diimpregnasi dengan cara dikembangkan, dicelupkan atau disemprot. Pada saat digunakan jika perlu, lempeng dapat diaktifkan dengan pemanasan dalam oven pada suhu $120^0$ selama 20 menit. Fase diam lempeng KLT mempunyai ukuran partikel 10-15 µm dan untuk KLTKT 5 µm. Lempeng yang tersedia di pasaran dengan zona prapenjerap dapat digunakan jika disebutkan pada monografi. Larutan uji ditotolkan pada bagian prapenjerap hingga membentuk totolan yang tajam, pita sempit pada batas antara prapenjerap dan penjerap. Sebagai alternatif lempeng kaca rata dengan ukuran umum 20 cm x 20 cm dapat dilapisi dengan cara seperti yang tertera pada *Pembuatan lempeng kromatografi.*

Alat manual, semiotomatis ataupun otomatis dapat digunakan untuk dapat menjamin posisi lempeng, tempat dan volume penotolan yang sesuai. Sebagai alternatif, dapat digunakan *"template"* untuk penempatan larutan uji secara manual pada jarak yang ditentukan, menggunakan penandaan jarak jika diperlukan dan pelabelan lempeng. Untuk menotolkan larutan digunakan mikropipet atau mikrosiring kapiler atau kapiler sekali pakai yang telah dikalibrasi.

Untuk pengembangan menaik, bejana kromatografi terbuat dari bahan iner, transparan dan mempunyai spesifikasi sebagai berikut: bejana alas datar atau dengan dua lekukan, dengan tutup rapat, dengan ukuran yang sesuai sehingga dapat memuat lempeng. Untuk pengembangan mendatar bejana dilengkapi dengan tabung penampung fase gerak sehingga dapat mengalirkan fase gerak ke fase diam.▪

*Alat untuk memindahkan pereaksi* ke atas lempeng dengan cara penyemprotan, pencelupan atau untuk pemaparan uap dan alat yang memfasilitasi pemanasan jika diperlukan untuk penampakan bercak atau area.

*Sumber cahaya ultraviolet* yang sesuai untuk pengamatan cahaya ultraviolet gelombang pendek (254 nm) dan panjang (365 nm).

▪Alat untuk mendokumentasikan visualisasi hasil kromatogram.▪

**Prosedur** ▪ Totolkan sejumlah volume larutan uji dan larutan baku sedikit demi sedikit sehingga diperoleh bercak bulat dengan diameter 2 - 5 mm (1 - 2 mm untuk lempeng KLTKT) atau pita dengan panjang 10 - 20 mm dan lebar 1 - 2 mm (panjang 5 - 10 mm dan lebar 0,5 - 1 mm untuk lempeng KLTKT) pada jarak yang sesuai dari tepi bawah lempeng dimana titik penotolan 3 mm (KLTKT) sampai 5 mm (KLT) di atas permukaan larutan pengembang, dan dari tepi samping lempeng. Totolkan kedua larutan pada garis sejajar tepi bawah lempeng dengan jarak tidak kurang 10 mm (5 mm pada lempeng KLTKT) antara pusat bercak atau 4 mm (2 mm untuk lempeng KLTKT) antara tepi pita, dan biarkan kering.

*Pengembangan menaik* Lapisi tidak kurang dari satu tepi bejana kromatografi dengan kertas saring. Masukkan sejumlah volume fase gerak ke dalam bejana kromatografi yang sesuai dengan ukuran bejana, yang setelah impregnasi kertas saring, tinggi fase gerak dalam bejana masih cukup untuk eluasi lempeng yang digunakan. Untuk penjenuhan, tutup bejana kromatografi dan biarkan sistem setimbang. Kecuali dinyatakan lain pemisahan kromatografi harus menggunakan bejana yang dijenuhkan.

Masukkan lempeng ke dalam bejana, pastikan lempeng pada posisi setegak mungkin dan bercak penotolan atau pita berada pada posisi di atas permukaan fase gerak dan tutup bejana. Permukaan fase diam menghadap ke bagian dalam bejana. Angkat lempeng jika fase gerak sudah sampai batas yang sudah ditetapkan. Keringkan lempeng dan amati kromatogram. Untuk kromatografi dua dimensi, keringkan lempeng setelah pengembangan pertama dan lakukan pengembangan kedua tegak lurus dengan pengembangan pertama.

*Pengembangan mendatar* Masukkan sejumlah larutan pengembang ke dalam reservoar dari bejana menggunakan siring atau pipet. Tempatkan lempeng secara mendatar dalam bejana, hubungkan alat pengatur arah fase gerak sesuai petunjuk produsen, tutup bejana. Lakukan pengembangan yang dimulai secara simultan pada kedua bagian akhir. Angkat lempeng jika fase gerak sudah sampai pada batas yang ditentukan pada monografi. Keringkan lempeng dan amati kromatogram.

Untuk kromatografi dua dimensi, keringkan lempeng setelah pengembangan pertama dan lakukan pengembangan kedua tegak lurus dengan pengembangan pertama.

*Deteksi* Amati lempeng kering di bawah cahaya UV gelombang pendek (254 nm), kemudian di bawah cahaya UV gelombang panjang (365 nm) atau seperti yang tertera pada masing-masing monografi. Selanjutnya lempeng dapat disemprot, dicelupkan, dipaparkan pada uap pereaksi yang sudah ditetapkan, atau jika perlu dipanaskan, kemudian amati dan bandingkan kromatogram uji dengan kromatogram baku. Dokumentasikan lempeng setelah pengamatan. Ukur dan rekam jarak masing-masing bercak atau zona dari titik awal rambatan dan menunjukkan bercak atau zona pada panjang gelombang pengamatan. Tentukan harga $R_f$ untuk bercak atau zona utama. ▪

▪ **Pengukuran kuantitatif** Gunakan instrumen yang sesuai, zat yang telah dipisahkan oleh KLT dan terdeteksi dengan cahaya UV-tampak (UV-Vis) sebelum atau sesudah derivatisasi dapat ditetapkan langsung pada lempeng. Pada saat menggerakkan lempeng atau alat pengukur, lempeng ditetapkan dengan mengukur cahaya yang dipantulkan. Hal yang sama, fluoresensi dapat diukur menggunakan sistem optik yang sesuai. Zat yang mengandung radionuklida dapat kuantitasi dengan tiga cara: (1) langsung dengan menggerakkan lempeng sepanjang pencacah yang seusai atau sebaliknya; (2) dengan memotong lempeng menjadi lembaran dan mengukur radioaktifitas pada masing-masing lembaran menggunakan pencacah yang sesuai; atau (3) dengan mengerok fase diam, melarutkan dalam larutan sintilasi yang sesuai dan mengukur radioaktifitasnya menggunakan pencacah sintilasi cair seperti yang tertera pada *Radioaktivitas <1171>*.

Alat pengukur kuantitatif secara langsung pada lempeng adalah densitometer yang terdiri dari alat mekanik yang menggerakkan lempeng atau alat pengukur sepanjang sumbu x dan sumbu y, perekam, integrator atau komputer yang sesuai; dan untuk zat yang memberikan respons terhadap irradiasi UV-Vis, fotometer dengan sumber cahaya, alat optik yang mampu menghasilkan cahaya monokromatis dan foto sel dengan sensitivitas yang sesuai, semua digunakan untuk mengukur pantulan. Pada pengukuran fluoresen, diperlukan filter yang sesuai untuk mencegah cahaya pengeksitasi mencapai fotosel tapi membiarkan cahaya emisi yang spesifik dapat lewat. Rentang linearitas dari alat pencacah harus diverifikasi.

Untuk uji kuantitatif, jika perlu lakukan penotolan pada lempeng tidak kurang dari tiga larutan baku dari zat yang ditetapkan, dengan kadar diantara perkiraan kadar zat dalam larutan uji (misal: 80%, 100%, 120%). Jika perlu lakukan derivatisasi dengan pereaksi dan rekam pantulan atau fluorosensi pada kromatogram. Gunakan hasil pengukuran untuk perhitungan jumlah zat dalam larutan uji. ▪

**Pembuatan lempeng kromatografi**

**Alat**

*Lempeng kaca*, ▪ ▪ dengan ukuran yang sesuai, umumnya 20 x 20 cm. ▪ ▪

*Baki lempeng*, dengan permukaan yang datar, digunakan untuk meletakkan dan mengatur lempeng kaca pada waktu membuat lapisan zat penjerap.

*Rak penyimpanan*, digunakan untuk menempatkan lempeng yang telah dilapisi zat penjerap selama pengeringan atau untuk membawa lempeng. Rak berisi lempeng harus disimpan dalam suatu desikator atau wadah yang dapat ditutup kedap untuk melindungi lempeng terhadap pengaruh lingkungan, setelah diangkat dari lemari pengering.

*Zat penjerap*, terdiri dari bahan penjerap yang halus, umumnya berdiameter 5 m hingga 40 m yang sesuai untuk kromatografi. Zat penjerap dapat dilapiskan langsung pada lempeng kaca atau dengan menggunakan perekat Paris (kalsium sulfat hemihidrat 5% hingga 15%), pasta kanji atau perekat lain. Perekat Paris tidak dapat memberikan permukaan yang keras seperti pada pasta kanji, tetapi tidak terpengaruh oleh pereaksi penyemprot yang bersifat oksidator kuat. Zat penjerap dapat mengandung bahan berfluoresensi yang menyerap cahaya ultraviolet untuk membantu penampakan bercak.

*Alat pembuat lapisan*, yang jika digerakkan di atas lempeng kaca, akan menghasilkan lapisan zat penjerap serba rata, dengan ketebalan yang dikehendaki, pada seluruh permukaan lempeng.

**Prosedur** *[Catatan gunakan air].* Bersihkan lempeng kaca baik-baik, menggunakan larutan pembersih (lihat *Pencucian Peralatan Kaca* <1331>) bilas dengan air secukupnya, hingga air yang mengalir melalui lempeng kaca tidak meninggalkan bercak air atau minyak, kemudian keringkan. Lempeng harus bebas serat dan debu pada waktu melapiskan zat penjerap.

Atur lempeng kaca di atas baki lempeng, letakkan lempeng tepi berukuran 5 cm x 20 cm pada ujung dan pangkal baki dan usahakan agar pada waktu melapisi tidak ada lempeng yang tergeser. Letakkan alat pembuat lapisan pada ujung baki. Campur 1 bagian zat penjerap dengan 2 bagian volume air, (atau dalam rasio seperti yang dianjurkan oleh produsen) dengan mengocok kuat selama 30 detik, dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca. Tuangkan bubur tersebut ke dalam alat pembuat lapisan. Umumnya 30 g zat penjerap dengan 60 ml air cukup untuk 5 lempeng berukuran 20 cm x 20 cm. Pelapisan yang menggunakan perekat Paris harus selesai dalam waktu 2 menit setelah penambahan air, karena setelah itu campuran akan mengeras. Geser hati-hati alat pembuat lapisan di atas lempeng kaca ke arah sisi pendek baki yang berbingkai. Jika telah sampai pada lempeng tepi yang terakhir, angkat alat pembuat lapisan. (Cuci segera alat pembuat lapisan hingga bebas dari sisa-sisa zat penjerap). Biarkan lempeng selama 5 menit, kemudian pindahkan lempeng pada rak penyimpan dengan lapisan menghadap ke atas, dan keringkan pada suhu 105° selama 30 menit. Sebaiknya rak ditempatkan dalam lemari pengering dengan posisi miring, untuk menghindarkan terjadinya kondensasi pada bagian belakang lempeng dalam rak. Setelah lempeng kering, biarkan dingin hingga suhu ruang, serta amati keseragaman distribusi dan susunan lapisan penjerap. Cahaya yang ditransmisikan akan menunjukkan keseragaman distribusi, dan cahaya yang dipantulkan akan menunjukkan keseragaman susunan partikel. Simpan lempeng yang baik di atas silika gel dalam bejana yang sesuai.

## Kromatografi Kolom

**Alat** Alat yang diperlukan untuk kromatografi kolom sangat sederhana, terdiri dari tabung kromatografi dan sebuah batang pemampat yang diperlukan untuk memadatkan wol kaca atau kapas pada dasar tabung jika diperlukan, serta untuk memadatkan zat penjerap atau campuran zat penjerap dan air secara merata di dalam tabung. Kadang-kadang digunakan cakram kaca berpori yang melekat pada dasar tabung untuk menyangga isinya. Tabung berbentuk silinder dan terbuat dari kaca, kecuali jika dalam monografi, disebutkan terbuat dari bahan lain. Sebuah tabung pengalir dengan diameter yang lebih kecil untuk mengeluarkan cairan yang menyatu dengan tabung atau disambung melalui suatu sambungan anti bocor pada ujung bawah tabung utama. Ukuran kolom bervariasi; Kolom yang umum digunakan dalam analisis farmasi mempunyai diameter dalam antara 10 mm hingga 30 mm, dan panjangnya antara 150 mm hingga 400 mm, tidak termasuk tabung pengalir. Tabung pengalir, umumnya berdiameter dalam antara 3 mm hingga 6 mm, dapat dilengkapi dengan sebuah kran untuk mengatur laju alir pelarut dengan teliti melalui kolom. Batang pemampat merupakan suatu batang silinder, melekat kuat pada sebuah tangkai yang terbuat dari plastik, kaca, baja tahan karat, atau aluminium, kecuali jika dinyatakan lain dalam monografi. Tangkai batang pemampat biasanya mempunyai diameter yang lebih kecil dari kolom dan panjang tidak kurang dari 5 cm melebihi panjang efektif kolom, dengan diameter lebih kurang 1 mm lebih kecil dari diameter dalam kolom.

### KROMATOGRAFI KOLOM ADSORPSI

Zat penjerap (misalnya alumina atau silika gel yang telah diaktifkan, tanah diatom terkalsinasi, atau tanah silika yang dimurnikan untuk kromatografi) dalam keadaan kering atau sebagai bubur, dimampatkan ke dalam tabung kromatografi kaca atau kuarsa. Zat uji yang dilarutkan dalam sejumlah kecil pelarut, dituangkan ke dalam kolom, dan dibiarkan mengalir ke dalam zat penjerap. Zat berkhasiat diadsorpsi dari larutan secara kuantitatif oleh bahan penjerap berupa pita sempit pada permukaan atas kolom. Dengan penambahan pelarut lebih lanjut melalui kolom, oleh gaya gravitasi atau dengan memberikan tekanan udara, masing-masing zat bergerak turun dengan kecepatan tertentu, sehingga terjadi pemisahan dan diperoleh kromatogram. Laju gerakan zat dipengaruhi oleh sejumlah variabel, misalnya daya adsorpsi zat penjerap, ukuran partikel dan luas permukaan, sifat dan polaritas pelarut, tekanan hidrostatik yang digunakan dan suhu sistem kromatografi.

Jika senyawa yang terpisah itu berwarna atau berfluoresensi di bawah cahaya ultraviolet, kolom penjerap dapat dikeluarkan dengan cara memotong melintang, lapisan yang diperlukan dapat dipisahkan.

Senyawa yang dikehendaki diekstraksi dari tiap lapisan dengan pelarut yang sesuai. Jika senyawa tidak berwarna, letaknya dapat diketahui dengan cara

memberi warna atau menyemprot kolom yang telah dikeluarkan dengan pereaksi yang dapat membentuk warna. Zat radioaktif yang dikromatografi dapat diketahui letaknya dengan menggunakan pencacah Geiger-Muller atau yang sejenis. Tabung plastik yang jernih terbuat dari bahan seperti nilon, yang bersifat iner terhadap kebanyakan pelarut dan transparan terhadap cahaya ultraviolet gelombang pendek, dapat diisi zat penjerap dan digunakan sebagai kolom kromatografi. Kolom semacam ini dapat disayat dengan pisau yang tajam, tanpa mengeluarkan isi kolom dari tabungnya. Jika digunakan zat penjerap yang berfluoresensi, kolom dapat ditandai di bawah cahaya ultraviolet sebelum disayat.

Kromatogram "mengalir" yang digunakan secara luas, diperoleh dengan prosedur mengalirkan pelarut melalui kolom sehingga obat yang dipisahkan keluar bersama pelarut, ini disebut eluat. Kadar obat di dalam eluat dapat ditetapkan dengan metode titrasi, spektrofotometri, kolorimetri, atau pelarutnya dapat diuapkan, sehingga diperoleh obatnya dalam keadaan lebih atau kurang murni. Jika terdapat zat berkhasiat yang kedua, elusi dapat dilanjutkan dengan pelarut yang sama atau pelarut lain yang mempunyai daya elusi yang lebih kuat. Efisiensi pemisahan dapat diuji melalui kromatogram lapis tipis yang diperoleh pada masing-masing fraksi.

Kadang-kadang digunakan cara yang dimodifikasi untuk menambahkan campuran pada kolom. Obat dalam bentuk padat, misalnya serbuk tablet tanpa pemisahan dari eksipien dicampur dengan sebagian zat penjerap dan dimasukkan ke dalam bagian atas kolom. Selanjutnya aliran pelarut membawa obat turun dengan cara seperti yang diuraikan di atas.

## KROMATOGRAFI KOLOM PARTISI

Pada kromatografi partisi, zat yang harus dipisahkan terbagi antara dua cairan yang tidak saling bercampur. Salah satu cairan, yaitu fase diam, umumnya dijerap pada *Penyangga padat*, karena itu mempunyai area permukaan yang sangat luas terhadap pelarut yang mengalir atau fase gerak. Kontak cairan dengan cairan secara berturutan yang berulangkali terjadi, menghasilkan efisiensi pemisahan yang tidak dapat dicapai dengan cara ekstraksi cair-cair biasa.

*Penyangga padat* umumnya bersifat polar, dan fase diam yang teradsorpsi bersifat lebih polar dari pada fase gerak. *Penyangga padat* yang banyak digunakan adalah tanah silika dengan ukuran partikel yang sesuai sehingga fase gerak dapat mengalir dengan baik. Pada kromatografi partisi fase balik, fase diam yang teradsorpsi bersifat kurang polar dari pada fase gerak dan zat penjerap dibuat non polar dengan perlakuan yang sesuai menggunakan pereaksi silanisasi, seperti diklorodimetilsilana, sehingga dihasilkan tanah silika yang tersilanisasi untuk kromatografi.

Sampel yang akan dikromatografi umumnya dimasukkan ke dalam sistem kromatografi menggunakan salah satu dari dua cara berikut: (a) Larutan uji dalam sejumlah kecil fase gerak dimasukkan ke dalam kolom, atau, (b) Larutan uji dalam sejumlah kecil fase diam dicampur dengan *Penyangga padat* dan dimasukkan ke dalam kolom sebagai lapisan di atas campuran fase diam dan zat penjerap.

Pengembangan dan elusi dilakukan dengan pelarut yang mengalir seperti disebutkan sebelumnya. Umumnya sebelum digunakan fase gerak dijenuhkan dahulu dengan fase diam.

Pada kromatografi partisi cair-cair yang konvensional, derajat partisi suatu senyawa tertentu diantara dua fase cair dinyatakan sebagai koefisien partisi atau koefisien distribusi. Dalam hal senyawa yang terdisosiasi, distribusi dapat diatur dengan jalan memodifikasi pH, tetapan dielektrik, kekuatan ion, serta sifat-sifat lain dari kedua fase tersebut. Elusi selektif dari komponen-komponen suatu campuran dapat dicapai dengan mengubah fase gerak sampai diperoleh koefisien partisi yang lebih baik atau dengan jalan mengubah pH fase diam secara *in situ* dengan suatu fase gerak, yang terdiri dari larutan asam atau basa yang sesuai dalam pelarut organik.

Jika tidak dinyatakan lain dalam monografi, maka penetapan kadar dan pengujian, yang menggunakan kromatografi kolom partisi, dilakukan menurut metode umum.

**Penyangga padat** Gunakan tanah silikat yang telah dimurnikan. Pada kromatografi kolom partisi fase balik, gunakan tanah silika yang tersilanisasi untuk kromatografi.

**Fase diam** Gunakan pelarut atau larutan yang tertera pada masing-masing monografi. Jika akan digunakan campuran cairan sebagai *Fase diam*, campurkan cairan tersebut sebelum diadsorpsikan pada *Penyangga padat*.

**Fase gerak** Gunakan pelarut atau larutan yang tertera dalam masing-masing monografi. Jenuhkan dengan air, jika *Fase diam* merupakan larutan dalam air, jika *Fase diam* merupakan cairan organik polar, jenuhkan dengan cairan tersebut.

**Pembuatan Kolom Kromatografi** Jika tidak dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, tabung kromatografi mempunyai diameter dalam lebih kurang 22 mm dan panjang antara 200 mm hingga 300 mm, tanpa cakram kaca berpori. Pada tabung ini diletakkan tabung pengalir tanpa kran, dengan diameter dalam lebih kurang 4 mm dan panjang lebih kurang 50 mm. Mampatkan segumpal wol kaca halus pada dasar tabung. Masukkan *Fase diam* yang volumenya telah ditentukan, dalam gelas piala berukuran 100 ml sampai 250 ml, tambahkan sejumlah tertentu *Penyangga padat* dan campur hingga homogen. Masukkan campuran ini ke dalam tabung kromatografi dan mampatkan dengan tekanan perlahan, agar diperoleh massa yang serba sama. Jika *Penyangga padat* ditentukan lebih dari 3 g, pindahkan campuran ke dalam kolom dalam bagian-bagian yang banyaknya lebih kurang 2 g, dan mampatkan setiap bagian. Jika untuk penetapan kadar atau pengujian diperlukan kolom bersegmen banyak dengan *Fase diam* yang berlainan untuk masing-masing segmen, lakukan pemampatan setiap penambahan tiap

segmen, kemudian langsung ditambahkan segmen berikutnya.

Jika larutan uji dicampurkan dengan *Fase diam*, masukkan secara kuantitatif ke dalam tabung, dengan membilas gelas piala yang dipakai untuk membuat campuran yang akan diuji dengan suatu campuran yang terdiri dari lebih kurang 1 g *Penyangga padat* dan beberapa tetes pelarut yang dipakai untuk membuat larutan uji.

Mampatkan segumpal wol kaca halus di atas kolom. *Fase gerak* mengalir melalui kolom dengan laju alir sedang atau menetes perlahan-lahan jika menggunakan kromatografi fase balik.

**Prosedur** Masukkan *Fase gerak* ke dalam kolom dan biarkan mengalir melalui kolom oleh gaya gravitasi. Bilas ujung kolom kromatografi dengan lebih kurang 1 ml *Fase gerak* sebelum mengubah komposisi *Fase gerak* dan sesudah selesai elusi. Jika zat uji ditambahkan pada kolom sebagai larutan dalam *Fase gerak*, biarkan agar seluruhnya melalui isi kolom, kemudian tambahkan sejumlah kecil *Fase gerak* beberapa kali, tiap kali biarkan pelarut mengalir seluruhnya melewati kolom, sebelum menambahkan sisa *Fase gerak*. Bila pada penetapan kadar atau pengujian, dikehendaki pemakaian kolom kromatografi ganda yang dihubungkan secara seri serta penambahan *Fase gerak* dalam jumlah terbagi, biarkan tiap bagian tersebut seluruhnya melewati kolom, dan bilas ujungnya tiap kali dengan *Fase gerak*, sebelum penambahan sisa pelarut berikutnya. ▪

## Kromatografi Gas

▪ Hal yang membedakan pada kromatografi gas adalah fase gerak berupa gas dan fase diam berupa padatan atau cairan. Fase diam cair terletak dalam kolom kemas atau kolom kapiler. Dalam kolom kemas, fase cair terbagi secara merata pada penyangga padat yang iner, misalnya tanah diatom, polimer berpori dan karbon grafit yang dikemas dalam kolom berdiameter dalam 2-4 mm dan panjang 1-3 m. Pada kolom kapiler yang tidak berisi bahan pengemas, fase cair ditempatkan pada permukaan dalam kolom dan mungkin terikat secara kimia. Pada kromatografi gas padat, fase padat merupakan adsorben aktif, misalnya alumina, silika atau karbon yang dikemas dalam kolom. Resin berpori poliaromatik, yang kadang-kadang digunakan dalam kolom kemas tidak disalut oleh fase cair.

Jika zat yang telah diuapkan dimasukkan ke dalam aliran gas pada kolom, zat tersebut terbawa aliran ke dalam kolom dan terjadi pemisahan di antara fase gas dan fase diam melalui proses distribusi dengan arus berlawanan yang dinamis. Senyawa dibawa oleh gas pembawa, ditahan oleh fase diam dengan serapan dan pelepasan kuat atau lemah. Elusi dari senyawa dinyatakan dalam rasio partisi, $k'$, yang tidak mempunyai nilai dimensi yang disebut faktor kapasitas (lihat *Daftar simbol*). Tetapan $k'$ dapat didefinisikan sebagai rasio waktu yang diperlukan zat mengalir di dalam kolom (waktu retensi) terhadap waktu elusi zat yang tidak tertahan. Nilai faktor kapasitas tergantung kepada sifat kimia zat, sifat alami, jumlah dan luas permukaan dari fase cair, suhu kolom dan laju alir gas. Pada kondisi percobaan yang spesifik, faktor kapasitas setiap senyawa dapat diketahui. Pemisahan menggunakan kromatografi gas hanya dapat terjadi jika bahan uji memiliki perbedaan faktor kapasitas. ▪

**Alat** Kromatograf gas terdiri dari: sumber gas pembawa, injektor, kolom, detektor, alat perekam. Suhu injektor, kolom dan detektor, terkendali. Gas pembawa dapat berupa helium, nitrogen, atau hidrogen, tergantung dari kolom dan detektor yang digunakan. Gas diperoleh dari tabung tekanan tinggi atau generator gas kemurnian tinggi melalui katup penurun tekanan yang tepat dan *"flowmeter"* pada injektor dan kolom. Bahan uji baik dalam bentuk cair maupun gas disuntikkan ke dalam aliran gas pada injektor. Tergantung dari susunan alat, campuran uji dapat secara langsung disuntikkan ke dalam kolom atau diuapkan dalam injektor dan bercampur dengan gas pembawa sebelum memasuki kolom.

Dalam kolom, senyawa dipisahkan berdasarkan perbedaan faktor kapasitas, yang tergantung kepada tekanan uap dan derajat interaksi dengan fase diam. Faktor kapasitas mempengaruhi resolusi, waktu retensi, dan efisiensi kolom dari komponen campuran uji, dan juga tergantung pada suhu. Penggunaan oven kolom dengan suhu yang dapat diprogram, memberikan keuntungan untuk meningkatkan efisiensi pemisahan senyawa yang sangat berbeda dalam tekanan uap.

Campuran senyawa yang dipisahkan di dalam kolom akan melalui detektor diferensial yang merespons jumlah masing-masing senyawa yang ada. Tipe detektor yang digunakan tergantung dari sifat bahan uji seperti yang dinyatakan dalam masing-masing monografi. Detektor dipanaskan untuk mencegah kondensasi senyawa terelusi.

Luaran detektor direkam sebagai fungsi waktu, menghasilkan kromatogram yang terdiri atas seri puncak terhadap waktu. Setiap puncak menunjukkan senyawa dalam campuran bahan uji yang diuapkan, walaupun beberapa puncak mungkin tumpang tindih. Waktu elusi merupakan ciri khas dari setiap senyawa; dan respon diukur sebagai luas atau tinggi puncak, yang menunjukkan fungsi dari jumlah yang ada.

*Injektor* Alat penyuntik sampel dapat berupa siring sederhana hingga penyuntik otomatis yang dapat diprogram. Jumlah sampel yang dapat disuntikkan ke dalam kolom kapiler lebih kecil dibandingkan dengan jumlah yang disuntikkan ke dalam kolom kemas dan mungkin lebih kecil dari jumlah terkecil yang dapat dilakukan secara sempurna dengan siring. Kolom kapiler, sering menggunakan injektor yang dapat membagi contoh ke dalam dua fraksi, bagian yang sedikit masuk ke dalam kolom dan bagian yang besar dibuang. Injektor tersebut dapat digunakan dengan cara tanpa split untuk analisis sesepora atau komponen sangat kecil.

Injektor *purge* dan *trap* dilengkapi dengan alat yang menghantarkan larutan senyawa mudah menguap ke

dalam *trap* bersuhu rendah. Jika proses sempurna, komponen yang tertahan dilepaskan ke gas pembawa oleh pemanasan cepat dari *trap* dengan suhu yang dapat diprogram.

Injektor *headspace* dilengkapi dengan ruang pemanas contoh yang dapat dikontrol secara termostatik. Contoh padat atau cair dalam wadah tertutup rapat, dipanaskan dalam ruang pemanas dalam periode waktu tetap, memungkinkan komponen mudah menguap dari contoh untuk mencapai kesetimbangan antara fase non-gas dengan fase gas atau fase *headspace*.

Setelah kesetimbangan tercapai, injektor secara otomatis memasukkan sejumlah tertentu contoh yang terdapat dalam *headspace* ke dalam kromatograf gas.

*Kolom* Kolom kapiler yang biasa digunakan terbuat dari leburan silika, dengan diameter dalam 0,2-0,53 mm dan panjang 5-60 m. Cairan atau fase diam, yang kadang-kadang terikat secara kimia pada permukaan dalam, dengan ketebalan 0,1-1,0 m, meskipun fase diam non polar dapat memiliki ketebalan hingga 5 m. Daftar fase cair dapat dilihat pada bagian *Pereaksi kromatografi*.

Kolom kemas terbuat dari kaca atau logam dengan panjang 1-3 m, dan diameter dalam 2-4 mm. Kolom kemas yang umum digunakan untuk analisis adalah polimer berpori atau penyangga padat dengan fase cair lebih kurang 5% (b/b). Kolom berkapasitas tinggi, dengan fase cair lebih kurang 20% (b/b) digunakan untuk pengujian contoh dalam jumlah banyak dan untuk menentukan senyawa dengan BM rendah, seperti air. Pemilihan penyangga padat dipengaruhi oleh kapasitas yang dibutuhkan.

Untuk analisis senyawa polar pada kolom fase cair dengan kapasitas dan polaritas rendah, penyangga padat yang digunakan harus iner, untuk mencegah puncak ikutan. Reaktivitas bahan penyangga dapat dikurangi dengan cara silanisasi yang dilakukan sebelum penyalutan dengan fase cair. Tanah diatome mengandung kalsium yang telah dicuci dengan asam, biasanya digunakan untuk analisis obat. Bahan penyangga tersedia dalam berbagai ukuran mesh, paling umum digunakan ukuran 80-100 mesh dan 100-120 mesh untuk kolom 2-4 mm. Daftar penyangga dan fase cair terdapat pada bagian *Pereaksi kromatografi*.

Waktu retensi dan efisiensi puncak tergantung pada laju alir gas pembawa. Waktu retensi juga berbanding lurus dengan panjang kolom, sedangkan resolusi sebanding dengan akar kuadrat panjang kolom. Untuk kolom kemas, laju alir gas pembawa dinyatakan dalam ml per menit pada tekanan atmosfir dan suhu ruang. Pengukuran ini dilakukan pada luaran detektor dengan pengukur laju alir saat kolom berada pada suhu kerja. Laju aliran linier melalui kolom kemas, berbanding terbalik dengan kuadrat diameter kolom untuk volume alir tertentu. Laju alir 60 ml per menit dalam kolom 4 mm dan 15 ml per menit dalam kolom 2 mm memberikan laju alir linier yang identik dan memiliki waktu retensi yang sama. Kecuali jika dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, laju aliran kolom kemas lebih kurang 30-60 ml per menit. Untuk kolom kapiler, kecepatan alir linier sering digunakan menggantikan laju alir. Hal ini ditentukan dari panjang kolom dan waktu retensi dari sampel metan encer, menggunakan detektor ionisasi nyala. Pada pengoperasian dengan suhu tinggi, dihasilkan tekanan uap yang cukup untuk menghilangkan secara bertahap fase cair, proses ini disebut *"bleeding"*.

*Detektor* Detektor ionisasi nyala banyak digunakan pada analisis obat, sedangkan detektor konduktivitas termal, penangkap elektron, nitrogen fosfor dan spektrometri massa lebih sedikit digunakan. Untuk analisis kuantitatif, detektor harus memiliki rentang dinamik linier yang lebar, respons detektor harus berbanding lurus dengan jumlah senyawa yang ada dalam detektor pada rentang konsentrasi yang lebar. Detektor ionisasi nyala memiliki rentang linier yang lebar dan peka terhadap sebagian besar senyawa organik. Respons detektor tergantung pada struktur dan konsentrasi senyawa, laju alir gas pembakar, udara, *"make up"* gas dan gas pembawa. Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, detektor ionisasi nyala dengan gas pembawa helium atau nitrogen digunakan untuk kolom kemas dan helium atau hidrogen digunakan untuk kolom kapiler.

Detektor konduktivitas termal menggunakan kawat yang dipanaskan, yang ditempatkan pada aliran gas pembawa. Pada saat analit masuk ke detektor dengan gas pembawa, diukur perbedaan daya hantar panas dari aliran gas (pembawa dan komponen contoh) relatif terhadap aliran gas pembawa. Pada umumnya, detektor konduktivitas termal memberikan respons yang seragam terhadap senyawa mudah menguap tanpa dipengaruhi oleh struktur walaupun detektor ini kurang sensitif dibanding detektor ionisasi nyala.

Detektor ionisasi nyala alkali, sering disebut NP atau detektor nitrogen fosfor, mengandung sumber termionik, seperti garam alkali logam atau elemen gelas mengandung rubidium atau logam lainnya yang menghasilkan ionisasi yang efisien dari senyawa nitrogen organik dan fosfor. Ini termasuk detektor selektif yang menunjukkan sedikit respons terhadap hidrokarbon.

Detektor penangkap elektron mempunyai sumber radioaktif radiasi ionisasi yang menunjukkan respons yang sangat besar terhadap senyawa yang mengandung halogen dan golongan nitro, tetapi menunjukkan respons yang kecil terhadap hidrokarbon. Kepekaan meningkat dengan jumlah dan berat atom halogen.

*Alat pengumpul data* Pengolah data menerima luaran detektor, menghitung luas puncak dan tinggi puncak, dan mencetak kromatogram dilengkapi dengan parameter dan data puncak. Data kromatografi dapat disimpan dan diproses kembali dengan integrasi dan penghitungan variabel yang dapat diubah sesuai dengan kebutuhan. Pengolah data juga digunakan untuk memprogram kromatograf, pengendalian sebagian besar variabel yang dibutuhkan selama pengujian dalam waktu yang panjang tanpa pengawasan.

Data dapat juga dikumpulkan untuk pengukuran

manual pada perekam sederhana atau integrator yang dapat menghasilkan cetakan luas puncak dalam bentuk kromatogram serta menyajikan data luas dan tinggi puncak yang telah dihitung dan disimpan untuk kemungkinan dilakukan perhitungan ulang.

**Prosedur** Kolom kemas dan kapiler harus dikondisikan sebelum digunakan hingga garis dasar dan karakteristik lain stabil. Hal ini dilakukan dengan cara pengujian di atas suhu uji atau dengan penyuntikan ulang bahan uji. Pemasok kolom atau pemasok pengisi kolom memberikan rekomendasi untuk prosedur pengkondisian. Untuk meningkatkan sifat iner dan efisiensi polisiloksan tersubstitusi metil dan fenil yang tahan panas, pertahankan suhu kolom pada 250° selama 1 jam dengan dialiri helium untuk menghilangkan oksigen dan pelarut. Hentikan aliran helium, panaskan pada suhu lebih kurang 340° selama 4 jam, kemudian kurangi pemanasan hingga 250° dan kondisikan dengan dialiri helium sampai stabil.

Sebagian besar obat merupakan molekul polar reaktif. Keberhasilan kromatografi memerlukan konversi obat menjadi kurang polar dan derivat lebih mudah menguap dengan perlakuan gugus reaktif melalui pereaksi yang sesuai. Bahan sililasi secara luas digunakan untuk keperluan ini dan mudah didapat.

Penetapan kadar memerlukan pembandingan kuantitatif dari satu kromatogram terhadap kromatogram lain. Sumber kesalahan utama adalah jumlah sampel yang disuntikkan tidak reprodusibel, terutama saat penyuntikkan manual dengan siring. Variabilitas efek diminimalkan dengan penambahan baku internal, suatu senyawa yang tidak mengganggu dengan kadar yang sama dalam larutan uji dan larutan baku. Perbandingan respons puncak analit terhadap baku internal dibandingkan dari satu kromatogram dengan kromatogram yang lain. Jika baku internal secara kimia mirip dengan senyawa uji, terdapat kompensasi untuk perbedaan kecil dari sifat kolom dan detektor. Dalam beberapa kasus, baku internal dapat ditambahkan pada saat penyiapan sampel sebelum dilakukan kromatografi gas untuk mengendalikan aspek kuantitatif lainnya dalam penetapan kadar. Injektor otomatis sangat memperbaiki keberulangan penyuntikan sampel dan mengurangi kebutuhan baku internal.

Beberapa monografi mensyaratkan kesesuaian sistem sebelum sampel dianalisis (lihat *Kesesuaian sistem* dan *Interpretasi kromatogram*)

## Kromatografi Cair Kinerja Tinggi

Kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) merupakan teknik pemisahan dengan fase diam padat dan fase gerak cair. Pemisahan diperoleh dari proses partisi, adsorpsi, atau penukar ion, tergantung dari tipe fase diam yang digunakan. KCKT memiliki keuntungan lebih dibanding kromatografi gas untuk analisis senyawa organik. Senyawa yang dianalisis dilarutkan dalam pelarut yang sesuai dan sebagian besar pemisahan dilakukan dalam suhu ruang. Pada umumnya, obat berupa senyawa tidak mudah menguap atau senyawa yang tidak tahan panas, sehingga dapat dikromatografi tanpa penguraian dan juga tanpa mengubah menjadi derivat yang mudah menguap. Sebagian besar analisis obat menggunakan kromatografi partisi yang dapat selesai dalam waktu 30 menit.

Seperti dalam kromatografi gas, waktu elusi senyawa dapat diketahui dari faktor kapasitas, $k'$ (lihat *Daftar Simbol*), yang tergantung pada sifat kimia analit, komposisi dan laju aliran fase gerak serta komposisi dan permukaan fase diam. Panjang kolom merupakan penentu yang penting bagi resolusi. Hanya senyawa yang memiliki faktor kapasitas yang berbeda dapat dipisahkan dengan KCKT.

**Alat** Kromatograf cair terdiri dari reservoar berisi fase gerak, pompa yang mendorong fase gerak melewati sistem dengan tekanan tinggi, injektor yang memasukkan contoh ke dalam fase gerak, kolom kromatografi, detektor dan alat pengolah data, misalnya komputer, integrator atau perekam. Partikel fase diam yang dikemas rapat dalam kolom berpori kecil memerlukan pertukaran senyawa dengan cepat antara fase gerak dan fase diam. Selain untuk penerimaan dan pelaporan luaran detektor, komputer juga digunakan untuk mengendalikan pengaturan kromatografi dan pengoperasian sehingga dapat dioperasionalkan dalam jangka waktu lama tanpa pengawasan.

*Sistem pompa* Sistem pompa KCKT mengalirkan sejumlah fase gerak yang terukur dari reservoar ke dalam kolom dengan pipa bertekanan tinggi dan sambungan. Sistem modern terdiri dari satu atau lebih pompa yang dikontrol dengan komputer yang dapat diprogram untuk berbagai rasio komponen fase gerak, sesuai kebutuhan kromatografi gradien atau untuk mencampurkan fase gerak isokratik (yaitu fase gerak memiliki rasio tetap pelarut). Rasio bahan dalam fase gerak isokratik yang telah dicampur sebelumnya dapat lebih akurat dikendalikan daripada dalam sistem pengantaran oleh sistem pompa. Umumnya tekanan operasional hingga 5000 psi atau lebih tinggi, dengan laju alir hingga lebih kurang 10 ml per menit. Pompa untuk analisis kuantitatif harus terbuat dari bahan iner terhadap fase gerak korosif dan mampu mengantarkan fase gerak pada kecepatan tetap dengan fluktuasi minimal selama waktu tertentu.

*Injektor* Setelah melarut dalam fase gerak atau pelarut yang sesuai, senyawa yang dikromatografi disuntikkan ke dalam fase gerak, secara manual dengan siring atau injektor loop atau secara otomatis dengan "*autosampler*". "*Autosampler*" terdiri dari karosel atau rak untuk menyimpan vial sampel dengan bagian atas mempunyai septum atau "*stopper*" yang dapat ditembus oleh alat penyuntik untuk memindahkan sampel dari vial ke loop, kemudian dimasukkan ke dalam kromatograf. Beberapa "*autosampler*" dapat diprogram untuk mengatur volume sampel, jumlah penyuntikan, dan siklus pembilasan loop, interval antar penyuntikan, dan variabel operasi lainnya.

Siring dapat digunakan untuk penyuntikan manual sampel melalui septum jika tekanan pada awal kolom

tidak lebih dari 70 atmosfir (lebih kurang 1000 psi). Pada tekanan tinggi, diperlukan katup injeksi. Beberapa sistem katup tidak menyatu dengan loop terkalibrasi yang berisi larutan uji untuk dialirkan ke kolom dengan fase gerak. Pada sistem lainnya, larutan uji dipindahkan dari rongga oleh injektor dan dimasukkan ke fase gerak.

*Kolom* Untuk analisis farmasi, pemisahan terjadi karena partisi senyawa dalam larutan uji antara fase gerak dan fase diam. Sistem yang berupa fase diam polar dan fase gerak non-polar disebut sebagai fase normal, ketika terjadi susunan yang berlawanan yaitu fase gerak polar dan fase diam non-polar dinamakan kromatografi fase balik. Kromatografi partisi hampir selalu digunakan untuk senyawa yang mudah larut dalam hidrokarbon dengan berat molekul kurang dari 1000. Afinitas senyawa pada fase diam dan waktu retensinya pada kolom dikontrol dengan membuat fase gerak lebih atau kurang polar. Polaritas fase gerak dapat diubah dengan menambahkan komponen kedua, kadang-kadang ketiga bahkan keempat.

Fase diam yang modern pada kromatografi cair fase balik terdiri dari fase organik yang terikat secara kimia pada silika atau bahan lain. Partikel biasanya berdiameter 3 hingga 10 m, tetapi pada kolom preparatif bisa lebih besar hingga 50 m atau lebih. Partikel ukuran kecil dilapis tipis dengan fase organik akan menghasilkan suatu massa dengan tahanan yang lebih rendah sehingga perpindahan senyawa berjalan lebih cepat diantara fase diam dan fase gerak. Polaritas kolom tergantung dari polaritas gugus fungsional, dari oktadesil silan yang relatif non polar hingga gugus nitril yang sangat polar. Zat cair yang tidak terikat dalam fase diam harus tidak bercampur dengan fase gerak. Dengan demikian, sangat diperlukan penjenuhan awal fase gerak dengan fase diam, untuk mencegah fase diam terlepas dari kolom. Fase diam yang disalut polimer lebih dapat bertahan.

Kolom yang digunakan untuk pemisahan analitik biasanya memiliki diameter dalam 2 hingga 5 mm; diameter kolom yang lebih besar digunakan untuk pemisahan kromatografi preparatif. Kolom dapat dipanaskan untuk meningkatkan efisiensi pemisahan, tetapi jarang digunakan di atas suhu 60° karena berpotensi terjadi degradasi fase diam atau penguapan fase gerak. Kecuali jika dinyatakan lain dalam monografi, kolom digunakan pada suhu ruang.

Kromatografi penukar ion digunakan untuk memisahkan senyawa larut air yang dapat terionisasi dengan berat molekul lebih kecil dari 1500. Fase diam biasanya menggunakan resin organik sintetis; resin penukar kation mengandung sisi aktif bermuatan negatif dan biasanya digunakan untuk memisahkan senyawa basa misal amina, sementara resin penukar anion memiliki sisi aktif bermuatan positif untuk pemisahan senyawa bermuatan negatif, misal gugus fosfat, sulfonat atau karboksilat. Ion larut air atau senyawa yang dapat terionisasi akan tertarik ke resin dan perbedaan afinitas akan menyebabkan pemisahan kromatografi. pH fase gerak, suhu, jenis ion, konsentrasi ionik dan senyawa organik pemodifikasi dapat mempengaruhi kesetimbangan dan variabel ini dapat diatur untuk mendapatkan derajat pemisahan yang diinginkan.

Di dalam kromatografi eksklusi-ukuran, kolom diisi dengan fase diam berpori. Molekul dari senyawa akan dikromatografi melalui penyaring berdasarkan ukuran. Ukuran partikel yang terlalu besar tidak dapat masuk ke dalam pori sehingga tidak tertahan sepanjang kolom. Molekul yang lebih kecil, masuk ke dalam pori dan tahanan meningkat dengan turunnya ukuran molekul. Kolom ini biasanya digunakan untuk mengukur agregasi dan degradasi molekul besar (lihat *Kromatografi eksklusi-ukuran).*

*Detektor* Metode KCKT kompendial banyak yang menggunakan detektor spektrofotometer. Detektor terdiri dari sel yang dapat dialiri dan dipasang pada bagian akhir kolom. Radiasi sinar UV melewati sel ke detektor. Komponen yang dielusi dari kolom masuk ke sel untuk menyerap radiasi dan menghasilkan perubahan tingkat energi yang dapat diukur.

Banyak tersedia detektor dengan panjang gelombang tetap, bervariasi atau beragam panjang gelombang. Detektor panjang gelombang tetap yang digunakan pada satu panjang gelombang, biasanya 254 nm, dipancarkan oleh lampu merkuri bertekanan rendah. Detektor dengan panjang gelombang bervariasi mengandung beragam sumber cahaya yang terus menerus, seperti lampu deuterium atau xenon bertekanan tinggi, dan monokromator atau filter pembantu untuk menghasilkan radiasi monokromatik pada panjang gelombang yang ditetapkan oleh operator. Akurasi panjang gelombang pada detektor panjang gelombang bervariasi yang dilengkapi dengan monokromator harus diperiksa dengan prosedur yang direkomendasikan oleh pabriknya; jika panjang gelombang yang diamati berbeda lebih dari 3 nm dari nilai benar, maka harus dilakukan rekalibrasi instrumen. Detektor dengan panjang gelombang bervariasi yang modern, dapat diprogram untuk mengubah panjang gelombang saat analisis sedang berlangsung. Detektor beragam panjang gelombang mengukur serapan pada dua atau lebih panjang gelombang secara bersamaan. Pada detektor beragam panjang gelombang dengan *diode array*, radiasi berkesinambungan dilewatkan ke sel uji, kemudian diubah ke panjang gelombang konstituennya, yang masing-masing terdeteksi oleh *photodiode array*. Detektor ini membutuhkan data serapan dari seluruh rentang UV-visibel, sehingga menghasilkan kromatogram ganda, pada panjang gelombang yang dipilih dan spektra dari puncak elusi. Detektor *diode array* biasanya memiliki rasio *signal to noise* yang rendah daripada detektor panjang gelombang tetap atau detektor panjang gelombang bervariasi, sehingga kurang sesuai untuk analisis senyawa dengan konsentrasi rendah.

Detektor refraktometer diferensial mengukur perbedaan antara indeks bias fase geraknya saja dan fase gerak yang mengandung senyawa yang dikromatografi saat keluar dari kolom. Detektor indeks bias digunakan untuk mendeteksi senyawa yang tidak menyerap UV, tetapi kurang peka dibanding detektor UV. Detektor

tersebut peka terhadap perubahan kecil dalam komposisi pelarut, laju alir, dan suhu, sehingga diperlukan kolom pembanding untuk mendapatkan garis dasar yang memuaskan.

Detektor fluorometri peka untuk senyawa yang bersifat flouresen atau yang dapat diubah menjadi derivat fluoresen baik melalui transformasi kimia dari senyawa ataupun menggabungkan dengan pereaksi fluoresen pada gugus fungsi tertentu. Jika diperlukan derivatisasi dapat dilakukan sebelum pemisahan kromatografi atau pereaksi dapat ditambahkan ke dalam fase gerak sesaat sebelum memasuki detektor.

Detektor elektrokimia berupa potensiometri, voltametri atau polarografi berguna untuk kuantitasi zat yang dapat teroksidasi atau tereduksi pada elektroda kerja. Detektor-detektor ini selektif, peka dan dapat diandalkan tetapi membutuhkan fase gerak bebas oksigen terlarut dan ion logam yang dapat tereduksi. Pompa yang digunakan tanpa hentakan dan harus diperhatikan untuk memastikan pH, kekuatan ionik dan suhu fase gerak tetap. Elektroda kerja rentan terhadap kontaminasi oleh hasil reaksi sehingga responnya bervariasi.

Detektor elektrokimia dengan elektroda pasta karbon memiliki kelebihan untuk mengukur senyawa yang mudah teroksidasi dalam jumlah nanogram seperti fenol dan katekol.

Detektor baru terus dikembangkan untuk mengatasi kekurangan dari detektor yang sudah ada.

*Alat pengumpul data* Pusat data modern menerima dan menyimpan luaran detektor dan mencetak kromatogram lengkap dengan tinggi puncak, luas puncak, identifikasi sampel dan variabel metoda. Pusat data ini juga digunakan untuk memprogram kromatografi cair, mengontrol banyak variabel dan memungkinkan analisis dalam waktu panjang tanpa pengawasan.

Data juga dapat dikumpulkan pada perekam sederhana untuk pengukuran manual atau pada integrator terpisah yang kerumitannya beragam mulai dari menghasilkan cetakan luas puncak sampai menyediakan kromatogram yang luas dan tinggi puncak yang sudah dihitung serta data tersimpan untuk proses berikutnya.

**Prosedur** Komposisi fase gerak secara signifikan mempengaruhi kinerja kromatograf dan resolusi senyawa dalam campuran yang akan dikromatografi. Untuk analisis kuantitatif yang akurat, harus digunakan pereaksi dengan kemurnian tinggi dan pelarut organik kualitas KCKT. Air untuk penetapan harus bermutu tinggi yaitu memiliki konduktivitas dan serapan UV yang rendah.

Pereaksi yang digunakan pada detektor jenis khusus (misalnya elektrokimia, spektrometer massa) membutuhkan toleransi tambahan untuk penetapan jenis gangguan tertentu. Komposisi memiliki efek yang lebih besar dibanding suhu terhadap faktor kapasitas, $k'$.

Dalam kromatografi partisi, koefisien partisi dan pemisahan dapat diubah dengan penambahan komponen lain dalam fase gerak. Dalam kromatografi penukar ion, pH dan kekuatan ion seperti juga perubahan komposisi fase gerak dapat mempengaruhi faktor kapasitas. Teknik untuk mengubah komposisi pelarut secara berkesinambungan selama proses kromatografi disebut elusi gradien atau pengaturan pelarut. Hal ini kadang-kadang digunakan untuk kromatografi pada campuran komponen yang kompleks dengan perbedaan faktor kapasitasnya besar. Detektor yang peka terhadap perubahan pelarut seperti refraktometer diferensial sukar digunakan pada teknik elusi gradien.

Detektor harus memiliki rentang dinamik linier yang luas dan senyawa yang akan diukur harus bebas dari senyawa pengganggu. Rentang dinamik linier senyawa adalah rentang antara respon sinyal detektor yang sebanding dengan jumlah senyawa. Rentang ini harus tiga kali lebih luas untuk fleksibilitas maksimum dalam analisis. Sistem KCKT dikalibrasi dengan membuat kurva respons puncak terhadap konsentrasi baku pembanding yang diketahui dengan menggunakan prosedur baku eksternal atau baku internal.

Hasil kuantitatif yang dapat dipercaya, diperoleh dari kalibrasi eksternal, jika digunakan injektor otomatis atau *autosampler*. Metode ini melibatkan perbandingan langsung dari respons puncak larutan uji dan larutan baku. Jika harus digunakan injektor berupa siring yang tidak reprodusibel pada tekanan tinggi, hasil yang lebih kuantitatif diperoleh melalui prosedur kalibrasi internal dengan menambahkan sejumlah senyawa sebagai baku internal ke dalam larutan uji dan larutan baku, dan bandingkan rasio respons puncak zat dan baku internal.

Karena adanya variasi normal pada peralatan, pemasok dan teknik uji, kesesuaian sistem dibutuhkan untuk memastikan bahwa sistem yang dioperasikan dapat digunakan. Uji kesesuaian sistem akan dijelaskan pada *Kesesuaian sistem*.

Untuk informasi dari interpretasi hasil, lihat bagian dari *Interpretasi kromatogram*.▪

## ▪Kromatografi Eksklusi-ukuran

Kromatografi eksklusi-ukuran adalah teknik kromatografi cair kinerja tinggi yang memisahkan molekul di dalam larutan berdasarkan ukurannya. Metode kromatografi eksklusi-ukuran dibagi atas metode kromatografi permeasi gel, jika menggunakan fase gerak organik non polar dan fase diam hidrofilik; dan metode kromatografi penyaringan gel yang menggunakan fase gerak yang mengandung air dan fase diam hidrofobik. Contoh dimasukkan ke dalam kolom yang berisi bahan pengemas gel atau partikel berpori dan dibawa melewati kolom oleh fase gerak. Pemisahan ukuran molekul terjadi melalui pertukaran berulang molekul zat terlarut antara pelarut fase gerak dan pelarut yang sama di dalam fase diam dalam pori-pori bahan pengisi kolom. Rentang ukuran pori dari bahan pengisi menentukan rentang ukuran molekul dimana pemisahan akan terjadi.

Molekul yang cukup kecil akan berpenetrasi ke seluruh ruang pori dan mengelusi pada volume total permeasi, $V_T$. Molekul yang lebih besar dari ukuran maksimum pori bahan pengisi akan bermigrasi

sepanjang kolom hanya melalui ruang di antara partikel bahan pengisi tanpa ditahan dan dielusi pada volume eksklusi, $V_0$ (volume kosong). Pemisahan berdasarkan ukuran molekul terjadi antara volume eksklusi dan volume total permeasi, pemisahan yang berguna biasanya terjadi pada bagian dua per tiga rentang ini.

**Alat** Bagian kromatograf seperti yang tertera pada *Kromatografi Cair Kinerja Tinggi*.

*Kolom* Jika diperlukan, kolom dilengkapi dengan pengatur suhu. Kolom diisi dengan bahan pemisah yang mampu melakukan fraksinasi ukuran molekular yang rentangnya sesuai dan fase gerak dapat mengalir dengan laju yang tetap. Satu ujung kolom biasanya dilengkapi dengan alat yang sesuai untuk memasukkan contoh, misalnya adaptor alir, siring melalui septum atau katup injeksi dan juga dapat dihubungkan pada pompa yang sesuai untuk mengontrol aliran fase gerak. Sebagai alternatif contoh dapat langsung dimasukkan ke dalam permukaan rata untuk mengalirkan contoh atau bila contoh lebih pekat dari fase gerak, dapat dimasukkan bersamaan dengan fase gerak. Bahan pengisi dapat berupa penyangga lunak seperti gel mengembang atau penyangga padat seperti gelas, silika atau pelarut yang sesuai, polimer organik berikatan silang. Penyangga padat biasanya memerlukan sistem bertekanan yang memberikan pemisahan lebih cepat. Fase gerak dipilih berdasarkan jenis contoh, media pemisahan dan metode deteksi.

*Detektor* Saluran luaran dari kolom biasanya dihubungkan dengan detektor yang sesuai, dilengkapi dengan suatu perekam otomatis untuk memantau kadar relatif komponen yang dipisahkan dari contoh. Detektor biasanya didasarkan pada sifat fotometrik, refraktometrik atau luminesen (lihat *Detektor* pada *Kromatografi Cair Kinerja Tinggi*). Jika perlu dapat dipasang suatu pengumpul fraksi otomatis.

**Prosedur** Sebelum melakukan pemisahan, bahan pengemas dijenuhkan dan kolom dilapisi sesuai dengan monografi atau berdasarkan petunjuk dari produsen. Jika perlu, lakukan prosedur untuk verifikasi kesesuaian sistem seperti yang tertera pada masing-masing monografi. Efisiensi kolom dapat dievalusi dari jumlah lempeng teoritis, N (lihat *Interpretasi kromatogram*). Sifat komponen yang dielusi dalam kolom tertentu dinyatakan dengan koefisien distribusi, $K_D$, yang dihitung dengan rumus :

$$\frac{(V_1 - V_0)}{(V_T - V_0)}$$

$V_0$, $V_T$ dan $V_1$ berturut-turut adalah volume retensi untuk komponen yang tidak tertahan, komponen yang tertahan di dalam pori-pori penyangga dan senyawa yang diuji. Masing-masing volume retensi diukur dari saat penyuntikan sampai puncak maksimum.

*Penetapan komposisi komponen relatif dari campuran* Lakukan pemisahan seperti yang tertera dalam masing-masing monografi. Amati elusi dari komponen secara terus-menerus dan ukur luas puncak. Jika semua komponen yang diuji menunjukkan respons yang setara terhadap sifat fisika-kimia yang diamati (misalnya, jika komponen menunjukkan sifat absorptivitas), hitung jumlah relatif masing-masing komponen dengan membagi luas puncak dengan jumlah seluruh luas puncak komponen yang diuji. Jika respons tidak setara, hitung komposisi relatif komponen dengan kurva kalibrasi yang diperoleh dari prosedur kalibrasi seperti yang tertera dalam masing-masing monografi.

*Penetapan bobot molekul* Kromatografi eksklui-ukuran digunakan untuk menetapkan bobot molekul komponen uji dengan membandingkan terhadap baku kalibrasi yang tertera pada masing-masing monografi. Buat kurva kalibrasi antara volume retensi baku terhadap logaritma bobot molekul. Buat garis yang menggambarkan hubungan antara eksklusi dengan batas permeasi total untuk media pemisahan khusus. Dari kurva kalibrasi dapat diperkirakan bobot molekul komponen zat uji. Kalibrasi ini absah hanya untuk sistem larutan-pelarut dari makro molekul yang digunakan dalam kondisi penetapan yang telah ditetapkan.

*Penetapan distribusi bobot molekul polimer* Bahan yang digunakan untuk kalibrasi dan metode yang digunakan untuk penetapan dari distribusi bobot molekul polimer seperti yang tertera pada masing-masing monografi. Perbandingan contoh dinyatakan absah hanya jika hasil yang diperoleh dalam kondisi penetapan yang sama.

## INTERPRETASI KROMATOGRAM

*Gambar 1* menunjukkan pemisahan dua zat (zat 1 dan zat 2) secara kromatografi dengan waktu retensi $t_1$ dan $t_2$ yang menyatakan berturut-turut waktu retensi zat 1 dan zat 2, $h$ dan $h/2$ menyatakan tinggi dan setengah tinggi puncak 1, $W_{h/2}$ menyatakan lebar pada setengah tinggi untuk puncak 1. $W_1$ dan $W_2$ berturut-turut adalah lebar dasar puncak 1 dan puncak 2. Puncak udara adalah bagian dari kromatogram dalam kromatografi gas yang sama dengan permukaan pelarut pada kromatogram dalam kromatografi cair. Waktu retensi pada kromatografi menunjukkan karakteristik suatu senyawa tetapi tidak spesifik. Persamaan waktu retensi antara zat uji dengan baku pembanding dapat digunakan untuk menyatakan suatu identitas, tetapi hal ini saja belum cukup untuk menetapkan identitas suatu zat. Waktu retensi absolut suatu senyawa berbeda pada tiap kromatogram.

Karena pada umumnya prosedur tidak memerlukan identifikasi puncak yang tidak ditahan, maka digunakan waktu retensi relatif, $R_r$

$$R_r = \frac{t_2}{t_1}$$

$t_2$ dan $t_1$ berturut-turut adalah waktu retensi zat uji dan pembanding yang diukur dari titik penyuntikan pada kondisi penetapan yang identik dalam kolom yang sama.

Prosedur lain untuk mengidentifikasi letak puncak, dapat menggunakan retensi relatif, $r$

$$r = \frac{t_2 - t_M}{t_1 - t_M}$$

$t_M$ adalah waktu retensi dari zat yang tidak ditahan dan perlu ditetapkan dalam prosedur

Jumlah lempeng teoritis, $N$, adalah ukuran dari efisiensi kolom. Puncak Gaussian, dapat dihitung dengan rumus:

$$N = 16\left(\frac{t}{W}\right)^2$$

$t$ adalah waktu retensi dari zat dan $W$ adalah lebar dari dasar puncak yang diperoleh dengan menarik garis lurus dari masing-masing sisi puncak memotong garis dasar. Nilai $N$ tergantung zat yang dikromatografi dan kondisi operasional seperti fase gerak atau laju alir gas pembawa dan suhu, mutu kemasan, keseragaman isi kolom kemas; ketebalan dari fase diam untuk kolom kapiler; diameter dalam dan panjang kolom.

Pemisahan dua komponen dalam campuran, resolusi, $R$, ditentukan dengan rumus:

$$R = \frac{2\,(t_2 - t_1)}{W_2 + W_1}$$

$t_2$ dan $t_1$ adalah waktu retensi dari dua komponen; $W_2$ dan $W_1$ merupakan lebar dasar puncak dari dua komponen yang diperoleh dengan menarik garis lurus pada masing-masing sisi puncak memotong garis dasar.

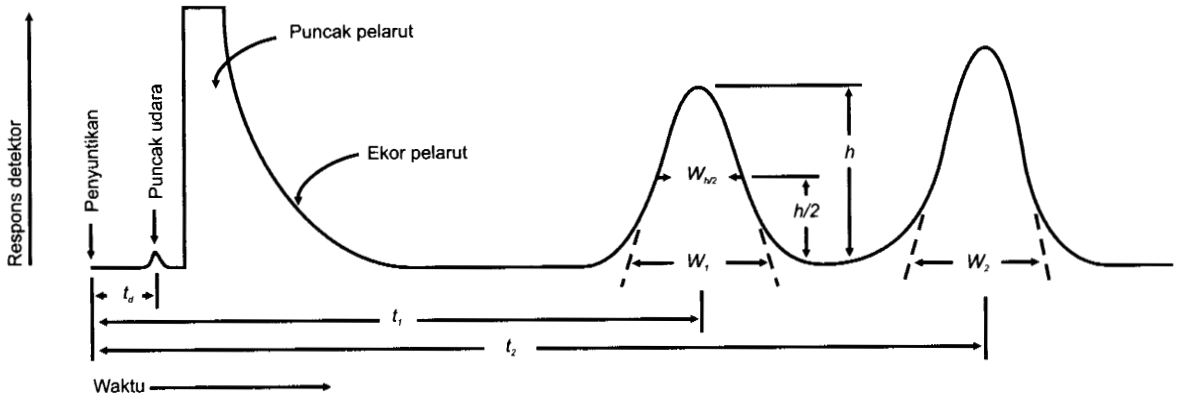
Pada saat menggunakan integrator elektronik, penetapan resolusi, $R$, ditentukan dengan rumus:

$$R = \frac{2(t_2 - t_1)}{1{,}70(W_{1,h/2} + W_{2,h/2})}$$

dan untuk jumlah lempeng teoritis, $N$, ditentukan dengan rumus :

$$N = 5{,}54\,(t / W_{h/2})^2$$

$W_{h/2}$ adalah lebar pada setengah tinggi puncak yang diperoleh dari integrator elektronik. Jika terdapat keraguan, gunakan persamaan berdasarkan lebar pada dasar puncak.




Gambar 1. Pemisahan dua zat secara kromatografi

Luas dan tinggi puncak biasanya sebanding dengan kuantitas senyawa yang terelusi. Hal ini biasanya diukur dengan integrator elektronik, tetapi dapat juga ditetapkan dengan pendekatan yang lebih klasik. Umumnya digunakan luas puncak, tetapi dapat menjadi kurang teliti jika terjadi gangguan. Pada pengukuran secara manual, kertas kromatogram harus dijalankan lebih cepat dari biasanya, atau harus digunakan suatu komparator dalam mengukur lebar setengah puncak dan lebar dasar puncak, untuk mengurangi kesalahan pengukuran. Untuk ketepatan pengukuran kuantitatif, komponen harus dipisahkan dari komponen pengganggu. Puncak ikutan dan puncak awalan, serta pengukuran puncak ikutan pada ekor pelarut harus dihindarkan.

Uji kemurnian kromatografi untuk bahan baku obat, kadang-kadang berdasarkan penetapan puncak cemaran dan dinyatakan dalam persentase luas puncak obat. Uji tersebut akan lebih baik dengan membandingkan puncak cemaran terhadap baku pada kadar yang sama. Sebagai baku dapat digunakan obat itu sendiri pada suatu tingkat cemaran tertentu, misalnya 0,5% atau dalam hal cemaran toksik atau puncak cemaran, dapat digunakan baku cemaran. ▪

## Kesesuaian Sistem

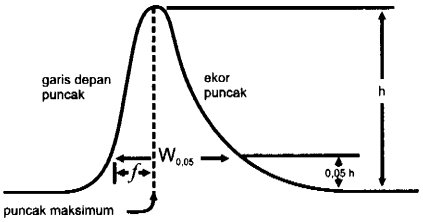
Uji kesesuaian sistem merupakan bagian yang tidak terpisahkan dari metode kromatografi gas dan cair. Uji ini digunakan untuk memastikan resolusi dan keberulangan sistem kromatografi yang memungkinkan analisis dapat dilakukan. Uji berdasarkan konsep bahwa alat, elektronik, operasional analitik dan zat uji yang dianalisis membentuk suatu sistem integral yang dapat dievaluasi secara keseluruhan.

Resolusi, $R$, *[Catatan semua simbol diterangkan pada Daftar simbol]* merupakan fungsi dari efisiensi kolom, $N$, dan dikhususkan untuk memastikan komponen-komponen yang terelusi berdekatan, terpisah satu sama lain; menetapkan sistem pemisahan secara umum dan memastikan terpisahnya baku internal dari obat. Efisiensi kolom dapat dinyatakan juga sebagai satu persyaratan kesesuaian sistem, terutama jika hanya ada satu puncak utama yang dikehendaki pada kromatogram; tetapi kurang dapat memastikan pemisahan pada pengukuran langsung. Efisiensi kolom diukur dari ketajaman puncak yang penting untuk mendeteksi adanya komponen yang sangat kecil.

Penyuntikan ulang larutan baku yang digunakan dalam penetapan kadar atau larutan baku lain dibandingkan untuk memastikan apakah persyaratan presisi telah terpenuhi. Jika tidak dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, data dari lima kali penyuntikan ulang digunakan untuk menghitung simpangan baku relatif, $S_R$, jika dinyatakan batas simpangan baku relatif 2,0% atau kurang; data dari enam kali penyuntikan ulang, digunakan jika dinyatakan batas simpangan baku relatif lebih dari 2,0%.

Faktor ikutan, $T$, adalah ukuran simetri puncak, yang besarnya satu untuk puncak-puncak yang sangat simetris, dan harga $T$ ini akan bertambah jika muncul ikutan yang makin berekor (lihat *Gambar 2*). Pada beberapa kasus harga $T$ kurang dari satu dapat terjadi. Jika ketidak simetrian puncak bertambah, maka integrasi dan presisi menjadi kurang dapat dipercaya.

Uji ini dilakukan dengan mengumpulkan data pada penyuntikan ulang larutan baku atau larutan lain seperti yang tertera dalam masing-masing monografi. Spesifikasi yang disebutkan dalam masing-masing monografi digunakan untuk kesesuaian kondisi operasional (lihat *Prosedur* pada *Pengujian dan penetapan kadar* dalam *Ketentuan umum*). Perlu dilakukan penyesuaian kondisi operasional untuk memenuhi kesesuaian sistem.




Gambar 2. Puncak kromatogram asimetri

Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, parameter kesesuaian sistem ditetapkan dari puncak analit.

Untuk memastikan efektivitas sistem operasional akhir, harus dilakukan uji kesesuaian sistem. Penyuntikan ulang larutan baku diperlukan untuk memperoleh sistem yang presisinya memadai sebelum penyuntikan larutan uji dilakukan, atau dilakukan di antara penyuntikan larutan uji. Kesesuaian sistem harus dilakukan selama penetapan dengan melakukan penyuntikan larutan kontrol pada rentang waktu yang sesuai. Untuk larutan kontrol, dapat digunakan larutan baku atau larutan yang mengandung sejumlah analit yang diketahui dan ditambahkan bahan yang berguna dalam kontrol sistem analitik, seperti bahan tambahan atau cemaran. Jika terjadi perubahan yang signifikan pada alat atau pereaksi yang kritikal, uji kesesuaian harus dilakukan sebelum penyuntikan larutan uji. Jika uji tidak memenuhi syarat kesesuaian sistem maka pengujian tidak dapat dilakukan. Pengujian tidak dapat diterima jika tidak memenuhi persyaratan kesesuaian sistem.

## DAFTAR SIMBOL

Untuk mencapai keseragaman penafsiran, simbol serta definisi berikut ini digunakan dalam rumus-rumus pada monografi. *[Catatan Bila dalam persamaan yang sama dijumpai istilah W dan t, keduanya harus dinyatakan dalam satuan yang sama.]*

$f$ jarak dari maksimum puncak sampai tepi muka puncak, diukur pada titik dengan ketinggian 5% dari tinggi puncak terhadap garis dasar.

$k'$ faktor kapasitas

$$k' = \frac{\text{banyaknya zat dalam fase diam}}{\text{banyaknya zat dalam fase gerak}}$$

$$k' = \frac{\text{lamanya zat dalam fase diam}}{\text{lamanya zat dalam fase gerak}} = \frac{t}{t_M} - 1$$

$N$ Jumlah lempeng teoritis dalam suatu kolom kromatografi.

$$N = 16\left(\frac{t}{W}\right)^2 \quad atau \quad N = 5{,}54\left(\frac{t}{W_{h/2}}\right)^2$$

$r$ retensi relatif

$$r = \frac{t_2 - t_M}{t_1 - t_M}$$

$r_i$ respons puncak cemaran pada kromatogram
$r_{is}$ respons puncak baku internal pada kromatogram
$r_s$ respons puncak baku pembanding pada kromatogram.
$r_u$ respons puncak analit pada kromatogram
$R$ resolusi antara dua puncak kromatografi

$$R = \frac{2\,(t_2 - t_1)}{W_1 + W_2}$$

$$\text{atau} \quad R = \frac{2(t_2 - t_1)}{1{,}70(W_{1,h/2} + W_{2,h/2})}$$

$R_f$ faktor retardasi kromatografi yang sama besarnya dengan hasil bagi jarak dari titik asal sampai titik pusat bercak dengan jarak dari titik asal sampai garis depan pelarut

$R_r$ waktu retensi relatif

$$R_r = \frac{t_2}{t_1}$$

$R_{rel}$ retardasi relatif

$$R_{rel} = \frac{jarak\ yang\ ditempuh\ zat\ uji}{jarak\ yang\ ditempuh\ zat\ baku}$$

$R_S$ Perbandingan respons puncak *Larutan baku* yang mengandung *Baku pembanding* dan *Baku internal*

$$R_S = \frac{r_S}{r_{iS}}$$

$R_U$ Perbandingan respons puncak *Larutan uji* yang mengandung analit dan *Baku internal*

$$R_U = \frac{r_U}{r_{iS}}$$

$S_R$ (%) simpangan baku relatif dalam persen

$$S_R(\%) = \frac{100}{\bar{X}}\left[\frac{\sum_{i=1}^{N}(X_i - \bar{X})^2}{N-1}\right]^{1/2}$$

$X_i$ adalah hasil suatu pengukuran individual dalam suatu perangkat yang terdiri dari $N$ pengukuran dan $\bar{X}$ menyatakan harga rata-rata pengukuran.

$T$ faktor ikutan

$$T = \frac{W_{0,05}}{2f}$$

$t$ waktu retensi diukur dari saat penyuntikan sampai saat elusi maksimum puncak.

$t_M$ waktu retensi komponen yang tidak mengalami hambatan, seperti udara pada detektor konduktivitas termal.

$W$ lebar puncak diukur dengan jalan ekstrapolasi sisi puncak yang berupa garis yang relatif lurus sampai garis dasar.

$W_{h/2}$ lebar puncak pada setengah tinggi.

$W_{0,05}$ lebar puncak pada 5% tinggi.

## PEREAKSI KROMATOGRAFI

Daftar isi kolom (L), fase (G) dan penyangga (S) berikut ini merupakan acuan bagi pemakai kromatograf. Bahan-bahan tersebut juga tercantum dalam daftar *Spesifikasi Pereaksi,* pada bab *Pereaksi, Indikator* dan *Larutan pereaksi*, sebagai *Isi kolom untuk Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (L); fase untuk Kromatografi Gas (G),* dan *Penyangga untuk Kromatografi Gas (S). [Catatan Ukuran partikel dalam daftar ini merupakan ukuran yang umum digunakan. Apabila diperlukan ukuran partikel yang lain, umumnya yang lebih halus, maka ukuran tersebut dinyatakan dalam masing-masing monografi. Untuk suatu kategori isi kolom atau fase yang tercantum dalam daftar di bawah ini, tersedia berbagai kolom. Apabila kondisi kromatografi perlu*

*dinyatakan secara lebih spesifik maka hal itu dinyatakan dalam masing-masing monografi.*

**Isi Kolom**

*L1-* Oktadesil silan terikat secara kimiawi pada partikel mikro silika berpori atau partikel mikro keramik, dengan diameter 3 µm hingga 10 µm, atau batang silika monolitik.

*L2-* Oktadesil silan terikat secara kimiawi pada silika gel dengan porositas permukaan yang diatur dan terikat pada suatu inti bulat padat diameter 30 µm hingga 50 µm.

*L3-* Partikel silika berpori, diameter 5 µm hingga 10 µm.

*L4-* Silika gel dengan porositas permukaan yang diatur dan terikat pada suatu inti bulat padat, diameter 30 µm hingga 50 µm.

*L5-* Alumina dengan porositas permukaan yag diatur, dan terikat pada suatu inti bulat padat, diameter 30 µm hingga 50 µm.

*L6-* Penukar kation kuat berupa polimer fluorokarbon tersulfonasi dilapiskan pada suatu inti bulat padat, diameter 30 µm hingga 50 µm.

*L7-* Oktilsilan terikat secara kimiawi pada partikel silika yang berpori seluruhnya, diameter 1,7 µm hingga 10 µm.

*L8-* Suatu lapisan monomolekuler aminopropilsilan yang terikat secara kimiawi pada penyangga silika gel yang berpori seluruhnya, diameter 3 µm hingga 10 µm.

*L9-* Silika gel tak beraturan, yang seluruhnya berpori dan diberi lapisan penukar kation yang bersifat asam kuat dan terikat secara kimiawi, diameter 3 µm hingga 10 µm

*L10-* Gugus nitril yang terikat secara kimiawi pada partikel silika berpori, diameter 3 µm hingga 10 µm.

*L11-* Gugus fenil yang terikat secara kimiawi pada partikel silika berpori, diameter 1,7 µm hingga 10 µm.

*L12-* Suatu penukar anion kuat untuk isi kolom yang dibuat dari amin kuartener yang terikat secara kimiawi pada inti silika bulat padat, diameter 30 µm hingga 50 µm.

*L13-* Trimetilsilan yang terikat secara kimiawi pada partikel silika berpori, diameter 3 µm hingga 10 µm.

*L14-* Silika gel, dengan lapisan penukar anion ammonium kuartener yang bersifat basa kuat dan terikat secara kimiawi, diameter 5 µm hingga 10 µm.

*L15-* Heksilsilan yang terikat secara kimiawi pada partikel silika yang berpori seluruhnya, diameter 3 µm hingga 10 µm.

*L16-* Dimetilsilan yang terikat secara kimiawi pada partikel silika berpori, diameter 5 µm hingga 10 µm.

*L17-* Resin penukar kation kuat yang terdiri dari kopolimer ikatan silang stiren-divinilbenzen tersulfonasi dalam bentuk hidrogen, diameter 7 µm hingga 11 µm.

*L18-* Gugus amino dan siano yang terikat secara kimiawi pada partikel silika berpori, diameter 3 µm hingga 10 µm.

*L19-* Resin penukar kation kuat yang terdiri dari kopolimer ikatan silang stiren-divinilbenzen tersulfonasi dalam bentuk kalsium, diameter lebih kurang 9 µm.

*L20-* Gugus dihidroksipropan yang terikat secara kimiawi pada partikel silika berpori, diameter 5 µm hingga 10 µm.

*L21-* Suatu kopolimer stiren-divinilbenzen berbentuk bulat yang kaku, diameter 5 µm hingga 10 µm.

*L22-* Resin penukar kation terbuat dari gel polistiren yang berpori dengan gugus asam sulfonat, ukuran lebih kurang 10 µm.

*L23-* Resin penukar anion terbuat dari gel polimetakrilat atau poliakrilat berpori dengan gugus amonium kuartener, ukuran lebih kurang 10 µm.

*L24-* Gel hidrofilik setengah kaku yang terdiri dari polimer vinil, dengan beberapa gugus hidroksil pada permukaan matriks, diameter 32 µm hingga 63 µm.

*L25-* Isi kolom dengan kemampuan untuk memisahkan senyawa-senyawa dengan bobot molekul 100 hingga 5000 (ditentukan sebagai polietilen oksida), dipakai untuk polimer larut air yang bersifat netral, anionik dan kationik. Yang sesuai untuk digunakan adalah resin polimetakrilat yang mempunyai ikatan silang dengan eter terpolihidroksilasi (permukaannya mengandung beberapa sisa gugus fungsi karboksil).

*L26-* Butil silan yang terikat secara kimiawi pada partikel silika yang berpori seluruhnya, diameter 3 µm hingga 10 µm.

*L27-* Partikel silika berpori, diameter 30 µm hingga 50 µm.

*L28-* Suatu penyangga multifungsi, yang terdiri dari substrat silika berbentuk bulat, dengan tingkat kemurnian tinggi, ukuran 100 Å , yang terikat dengan penukar anion (amin sebagai tambahan pada fasebalik C8 konvensional).

*L29-* Partikel polibutadien-alumina berbentuk bulat (gamma alumina, fase balik, persen bobot karbon rendah), diameter 5 µm dengan volume pori 80 Å .

*L30-* Etil silan yang terikat secara kimiawi pada partikel silika yang berpori seluruhnya, diameter 3 µm hingga 10 µm.

*L31-* Resin penukar anion kuat, amin kuarterner, selektif terhadap hidroksida, terikat pada partikel lateks pada inti partikel makro pori, diameter inti 8,5 µm dengan ukuran pori 2000 Å mengandung ikatan silang etil-vinil benzen dengan divinilbenzen 55%.

*L32-* Suatu penukar ligan kiral untuk isi kolom kompleks kovalensi tembaga L-prolina yang terikat secara tidak teratur pada partikel silika, diameter 5 µm hingga 10 µ m.

*L33-* Kolom berisi silika berbentuk bulat dan diproses untuk memberikan stabilitas pH dengan kapasitas pemisahan molekul dekstran berukuran 4.000 hingga 500.000 Da.

*L34*- Resin penukar kation kuat yang terdiri dari ikatan silang kopolimer stiren-divinilbenzen tersulfonasi dalam bentuk garam Pb, diameter lebih kurang 9 μm.

*L35*- Silika berbentuk bulat yang distabilisasi dengan zirkonium dan disalut dengan satu fase lapisan molekul hidrofilik (tipe diol) dengan ukuran pori 150Å.

*L36*- Turunan 3,5 dinitrobenzoil dari L-fenilglisin yang terikat secara kovalen pada aminopropil silika yang berukuran 5 μm.

*L37*- Gel polimetakrilat dengan kapasitas pemisahan molekul protein berukuran 2.000 hingga 40.000 Da.

*L38*- Kolom eksklusi ukuran berisi basa metakrilat untuk zat uji yang larut dalam air.

*L39*- Gel polihidroksimetakrilat hidrofilik dari resin bulat yang berpori seluruhnya.

*L40*- Partikel silika berpori yang dilapisi selulosa tris 3-5-dimetilfenilkarbamat, diameter 5 μm hingga 20 μm

*L41*- $\alpha_1$ asam glikoprotein yang tidak bergerak pada partikel silika bulat dengan diameter 5 μm.

*L42*- Gugus oktilsilan dan oktadesilsilan yang terikat secara kimia pada partikel silika berpori, diameter 5 μm.

*L43*- Gugus pentafluorofenil yang terikat secara kimia pada partikel silika oleh *"propyl spacer"*, diameter 5 μm hingga 10 μm.

*L44*- Penyangga multifungsional yang berisi substrat silika bulat dengan kemurnian tinggi 60 Å, yang terikat dengan penukar kation (asam sulfonat, dalam fase balik C8 konvensional).

*L45*- Beta siklodekstrin yang terikat pada partikel silika berpori, diameter 5 μm hingga 10 μm

*L46*- Substrat polistiren / divinilbenzen yang teraglomerasi pada butiran lateks amonium kuaterner, diameter lebih kurang 10 μm.

*L47*- Substrat mikropori penukar anion berkapasitas tinggi yang dibuat berfungsi dengan gugus trimetilamin, diameter 8 μm.

*L48*- Polistiren dengan ikatan silang tersulfonasi dengan butiran mikro penukar anion berpori, dengan lapisan luar submikron, diameter 15 μm.

*L49*- Kolom fase balik yang berisi partikel zirkonia bulat berpori dengan lapisan tipis polibutadien dengan diameter 3 μm hingga 10 μm.

*L50*- Resin multifungsi dengan penahan fase balik dan penukar anion kuat. Resin berisi etilvinilbenzen, 55% terikat silang dengan kopolimer divinilbenzen, diameter 3 μm hingga 15 μm, dan luas permukaan tidak kurang dari 350 $m^2$ per gram. Substrat disalut dengan partikel lateks yang difungsikan dengan ammonium kuaterner berisi ikatan silang stiren dengan divinilbenzen.

*L51*- Partikel silika bulat, disalut dengan amilosa tris 3,5-dimetilfenilkarbamat, diameter 5 μm hingga 10 μm.

*L52*- Resin penukar kation kuat yang terbuat dari silika berpori dengan gugus sulfopropil, diameter 5 μm hingga 10 μm.

*L53*- Resin penukar kation lemah terdiri dari ikatan silang etilvinilbenzen 55% dengan kopolimer divinil benzen, diameter 3 μm hingga 15 μm. Substrat merupakan permukaan dengan tambahan monomer difungsikan dengan asam karboksilat dan/atau asam fosfat. Kapasitas tidak kurang dari 500 Eq per kolom.

*L54*- Kolom eksklusi ukuran yang terbuat dari ikatan kovalen dekstran dengan ikatan silang kuat butiran agarosa, diameter lebih kurang 13 μm.

*L55*- Resin penukar kation kuat yang terbuat dari silika berpori yang dilapisi dengan kopolimer asam maleat-polibutadien, diameter lebih kurang 5 μm.

*L56*- Propilsilan yang terikat secara kimia pada partikel silika yang berpori seluruhnya, diameter 3 μm hingga 10 μm.

*L57*- Suatu kiral-pengenal protein, ovomukoid yang terikat secara kimia pada partikel silika, diameter lebih kurang 5 μm dan ukuran pori 120Å.

*L58*- Resin penukar kation kuat yang terdiri dari ikatan silang kopolimer stiren-divinilbenzen tersulfonasi dalam bentuk garam natrium, diameter lebih kurang 7 μm hingga 11 μm.

*L59*- Kolom berisi silika-basa bulat (10 μm) dan dibuat dengan karakterisasi hidrofilik dan stabilitas pH yang mempunyai kapasitas pemisahan protein dengan berat molekul 10 kDa hingga 500 kDa.

*L60*- Silika gel bulat berpori yang permukaannya dimodifikasi dengan ikatan kovalen gugus palmitamido-propil dan "*endcapped*", diameter 3 μm hingga 5 μm

*L61*- Resin penukar anion kuat selektif terhadap hidroksida terdiri dari ikatan silang kuat pada inti partikel mikropori, ukuran 13 μm, pori berukuran tidak kurang dari 10Å unit dan terdiri dari ikatan silang etilvinilbenzen dengan 55% divinilbenzen dengan lapisan lateks yang tersusun dari butiran mikro berukuran 85 nm, terikat dengan ion alkanol ammonium kuaterner 6%.

*L62*- Fase silan C30 terikat pada silika bulat yang berpori seluruhnya, diameter 3 μm hingga 15 μm.

**Fase**

*G1*- Minyak dimetilpolisiloksan

*G2*- Gom dimetilpolisiloksan

*G3*- 50% Fenil - 50% metilpolisiloksan

*G4*- Poliester dietilen glikol suksinat

*G5*- 3-sianopropilpolisiloksan

*G6*- Trifluoropropilmetilpolisiloksan

*G7*- 50% 3-sianopropil - 50% fenilmetilsilikon

*G8*- 80% bis (3-sianopropil) - 20% 3-sianopropil fenilpolisiloksan (persen menyatakan substitusi molar).

*G9*- Metilvinilpolisiloksan

*G10*- Poliamida yang dibentuk dengan mereaksikan asam dikarboksilat $C_{36}$ dengan 1,3-di-4-piperidilpropan dan piperidin dalam perbandingan molekul berturut-turut 1,00; 0,90; 0,20.

*G11-* Poliester bis(2-etilheksil)sebakat.

*G12-* Poliester fenildietanolamin suksinat.

*G13-* Sorbitol

*G14-* Polietilen glikol (bobot molekul rata-rata 950 hingga 1050)

*G15-* Polietilen glikol (bobot molekul rata-rata 3000 hingga 3700)

*G16-* Senyawa polietilen glikol (bobot molekul rata-rata lebih kurang 15.000). Suatu senyawa berbobot molekul tinggi yang terbentuk dari polietilen glikol dengan suatu ikatan diepoksida.

*G17-* 75% Fenil - 25% metilpolisiloksan

*G18-* Polialkilen glikol

*G19-* 25% fenil -25% sianopropil -50% metilsilikon.

*G20-* Polietilen glikol (bobot molekul rata-rata 380 hingga 420).

*G21-* Neopentil glikol suksinat.

*G22-* Bis(2-etilheksil)ftalat.

*G23-* Polietilen glikol adipat.

*G24-* Diisodesil ftalat.

*G25-* Senyawa polietilen glikol TPA. Suatu senyawa berbobot molekul tinggi yang terbentuk dari suatu polietilen glikol dan suatu diepoksida yang diesterkan dengan asam tereftalat.

*G26-* 25% 2-sianoetil - 75% metilpolisiloksan

*G27-* 5% Fenil - 95% metilpolisiloksan

*G28-* 25% Fenil - 75% metilpolisiloksan

*G29-* ▪3,3'▪-Tiodipropionitril

*G30-* Tetraetilen glikol dimetil eter

*G31-* Nonilfenoksipoli(etilenoksi)etanol (panjang rantai etilenoksi rata-rata 30); Nonoksinol 30.

*G32-* 20% Fenilmetil - 80% dimetilpolisiloksan

*G33-* 20% Karboran - 80% metilsilikon

*G34-* Poliester dietilen glikol suksinat yang dibuat stabil dengan asam fosfat.

*G35-* Suatu senyawa berbobot molekul tinggi yang terbentuk dari suatu polietilen glikol dan suatu diepoksida yang diesterifikasi dengan asam nitrotereftalat.

*G36-* 1% Vinil - 5% fenilmetilpolisiloksan

*G37-* Poliimida

*G38-* Fase G1 yang mengandung sejumlah kecil persentase penghambat pembentukan faktor ikutan.

*G39-* Polietilen glikol (bobot molekul rata-rata lebih kurang 1500)

*G40-* Etilenglikol adipat

*G41-* Fenilmetildimetilsilikon (tersubsitusi fenil sebanyak 10%)

*G42-* 35% Fenil ▪ -65% dimetilpolisiloksan▪ (persen menyatakan substitusi molar)

*G43-* 6% Sianopropilfenil -94% dimetilpolisiloksan (persen menyatakan substitusi molar).

▪*G44-* 2% Minyak petrolatum hidrokarbon berbobot molekul rendah dan 1% larutan kalium hidroksida.

*G45-* Divinilbenzen-etilen glikol-dimetilakrilat

*G46-* 14% Sianopropilfenil - 86% metilpolisiloksan

*G47-* Polietilen glikol (bobot molekul rata-rata lebih kurang 8000)

*G48-* Sianopolisiloksan, sebagian berikatan silang dan bersifat sangat polar.▪

## Penyangga

*[Catatan Jika tidak disebutkan lain, ukuran yang dimaksud adalah 80 mesh hingga 100 mesh atau sebagai alternatif 100 mesh hingga 120 mesh].*

*S1A-* Tanah silika untuk kromatografi gas, yang telah diflukskalsinasikan dengan jalan mencampurkan diatomit dengan natrium karbonat serta dikalsinasikan di atas suhu 900°. Tanah silika tersebut dicuci dengan asam, kemudian dicuci dengan air sampai netral, tetapi tidak dicuci dengan basa. Tanah silika itu dapat disilanisasi dengan jalan diberi perlakuan dengan suatu pereaksi, seperti dimetildiklorosilan, untuk menutupi gugus silanol yang terdapat pada permukaan. [*Catatan Jika tidak disebutkan lain dalam monografi, yang dimaksudkan adalah penyangga yang tersilanisasi*].

*S1AB-* Tanah silika seperti yang disebutkan di atas dicuci dengan asam dan basa. [*Catatan Jika tidak disebutkan lain dalam monografi, yang dimaksudkan adalah penyangga yang tersilanisasi*].

*S1C-* Penyangga yang terbuat dari bata tahan api yang dihancurkan serta dikalsinasi atau dibakar dengan pengikat tanah liat diatas suhu 900°, diikuti pencucian memakai asam, dan dapat disilanisasi.

*S1NS-* Tanah silika tanpa perlakuan.

*S2-* Kopolimer stiren-divinilbenzen dengan luas permukaan nominal kurang dari 50 $m^2$ per g dan diameter pori rata-rata 0,3 µm hingga 0,4 µm.

*S3-* Kopolimer dari etilvinilbenzen dan divinilbenzen dengan luas permukaan nominal 500 $m^2$ hingga 600 $m^2$ per g dan diameter pori rata-rata 0,0075 µm.

*S4-* Kopolimer stiren-divinilbenzen dengan gugus -O- dan -N aromatik, yang mempunyai luas permukaan nominal 400 $m^2$ hingga 600 $m^2$ per g dan diameter pori rata-rata 0,0076 µm.

*S5-* Polimer tetrafluoroetilen dengan bobot molekul tinggi dan ukuran 40 mesh hingga 60 mesh.

*S6-* Kopolimer stiren-divinilbenzen dengan luas permukaan nominal 250 $m^2$ hingga 350 $m^2$ per g dan diameter pori rata-rata 0,0091 µm

*S7-* Karbon grafit dengan luas permukaan nominal 12 $m^2$ per g.

*S8-* Kopolimer 4-vinil-piridin dan stiren-divinilbenzen.

*S9-* Polimer berpori dari 2,6-difenil-p-fenilen oksida.

*S10-* Kopolimer berikatan silang akrilonitril dan divinilbenzen yang bersifat sangat polar.

*S11-* Karbon grafit dengan luas permukaan nominal 100 $m^2$ per g, yang dimodifikasi dengan sedikit vaselin dan senyawa polietilen glikol.

*S12-* Karbon grafit dengan luas permukaan nominal 100 $m^2$ per g.

## PENETAPAN JARAK LEBUR ATAU SUHU LEBUR <1021>

Dalam Farmakope, jarak lebur atau suhu lebur zat padat didefinisikan sebagai rentang suhu atau suhu pada saat zat padat menyatu dan melebur sempurna, kecuali didefinisikan lain untuk *Metode IV* dan *V* di bawah ini. Setiap alat atau metode yang mampu dan memiliki ketelitian yang setara dapat digunakan. Ketelitian harus sering diperiksa dengan menggunakan satu atau lebih dari enam *Baku Pembanding Suhu Lebur BPFI,* lebih baik digunakan satu baku yang melebur paling dekat dengan suhu lebur senyawa *yang* ditetapkan seperti *yang* tertera pada *Baku Pembanding Fatmakope Indonesia <11>*.

Enam prosedur untuk penetapan jarak lebur atau suhu lebur yang diberikan berikut ini bervariasi tergantung pada keadaan sifat dasar senyawa yang diuji. Jika tidak dinyatakan dalam monografi, gunakan *Metode III.*

Prosedur yang dikenal sebagai penetapan suhu lebur campuran, untuk jarak lebur suatu zat padat yang diuji dibandingkan dengan campuran bagian yang sama dari zat padat tersebut dan senyawa aslinya, misal: *Baku Pembanding FI* yang sesuai, dapat digunakan untuk konfirmasi uji identifikasi. Kesesuaian dari basil pengamatan contoh asli dan campuran menunjukkan identitas kimia yang jelas dan dapat dipercaya.

**Alat I** Contoh alat penetapan jarak lebur yang sesuai terdiri dari wadah gelas untuk tangas cairan transparan, alat pengaduk yang sesuai, termometer yang akurat (seperti yang tertera pada *Termometer* <31>) dan sumber panas yang terkendali. Cairan dalam tangas dipilih dengan melihat suhu yang dikehendaki, tetapi umumnya digunakan parafin cair dan silikon cair yang baik untuk rentang suhu yang lebih tinggi. Cairan dalam tangas mempunyai kedalaman yang cukup sehingga termometer dapat tercelup dengan pencadang raksa tetap berada lebih kurang 2 cm di atas dasar tangas. Panas didapat dari api bebas atau listrik. Pipa kapiler berukuran panjang lebih kurang 10 cm dan diameter dalam 0,8 mm sampai 1,2 mm dengan ketebalan dinding 0,2 mm sampai 0,3 mm.

**Alat II** Alat yang dapat digunakan untuk metode I, II, dan III. Sebagai contoh, alat yang sesuai untuk penetapan jarak lebur, alat II terdiri dari lempeng logam yang dipanaskan dengan kecepatan yang dapat dikendalikan dan suhu ini dapat diamati melalui sensor. Pada lempeng logam terdapat lubang untuk menempatkan kapiler yang berisi zat uji dan dapat untuk mengamati proses peleburan, yang secara khusus terdiri dari seberkas cahaya dan detektor. Sinyal detektor dapat diproses oleh mikro komputer untuk menetapkan dan menunjukkan titik atau jarak lebur, atau sinyal detektor dapat digunakan untuk memperoleh estimasi visual dari titik atau jarak lebur.

**Metode I** (kelas I, alat 1). Gerus senyawa uji menjadi serbuk sangat halus, dan kecuali dinyatakan lain, jika mengandung air hidrat ubah menjadi anhidrat dengan pengeringan pada suhu yang tertera pada monografi, atau, jika senyawa tidak mengandung air hidrat, keringkan di atas bahan pengering yang sesuai selama tidak kurang dari 16 jam.

Isi pipa kapiler kaca yang salah satu ujungnya tertutup, dengan serbuk kering secukupnya hingga membentuk kolom di dasar tabung dengan tinggi 2,5 mm hingga 3,5 mm setelah diisi semampat mungkin dengan cara mengetukkan secukupnya pada permukaan padat.

Panaskan tangas hingga suhu lebih kurang 30° di bawah suhu lebur yang diperkirakan. Angkat termometer dan secepatnya tempelkan tabung kapiler pada termometer dengan membasahi keduanya dengan tetesan cairan dari tangas atau sebaliknya, dan atur hingga tinggi bahan dalam kapiler setinggi pencadang raksa. Tempatkan kembali termometer, dan lanjutkan pemanasan dengan pengadukan tetap secukupnya, hingga menyebabkan suhu naik lebih kurang 3° per menit. Pada saat suhu lebih kurang 3° di bawah dari batas bawah jarak lebur yang diperkirakan, kurangi pemanasan sehingga suhu naik lebih kurang 1° hingga 2° per menit. Lanjutkan pemanasan sampai melebur sempurna.

Suhu pada saat kolom zat uji yang diamati terlepas sempurna dari dinding kapiler didefinisikan sebagai permulaan melebur, dan suhu pada saat zat uji mencair seluruhnya didefinisikan sebagai akhir peleburan atau "suhu lebur". Kedua suhu tersebut berada dalam batas jarak lebur.

**Metode II** (kelas Ib, alat 1). Letakkan zat uji dalam wadah tertutup, dinginkan hingga suhu 10° atau lebih rendah selama tidak kurang dari 2 jam. Tanpa diserbukkan sebelumnya, isikan bahan yang sudah dingin ke dalam pipa kapiler seperti pada *Metode I,* kemudian segera letakkan kapiler yang telah diisi ke dalam desikator hampa, keringkan pada tekanan tidak lebih dari 20 mmHg selama 3 jam. Segera keluarkan dari desikator, lebur tutup ujung terbuka kapiler, dan sesegera mungkin lanjutkan penetapan jarak lebur seperti berikut: Panaskan tangas hingga suhu 10° ± 1° di bawah rentang lebur yang diperkirakan. Kemudian masukkan kapiler yang berisi zat uji, dan panaskan dengan kenaikan suhu 3° ± 0,5° per menit hingga melebur sempurna. Catat jarak lebur seperti yang tertera pada *Metode I.*

Jika ukuran partikel terlalu besar untuk kapiler, dinginkan lebih dulu zat uji seperti di atas, gerus partikel hati-hati dengan tekanan rendah hingga sesuai dengan kapiler dan segera isikan ke dalam kapiler.

**Metode III** ( kelas Ia, alat 1). Siapkan zat uji dan masukkan ke dalam kapiler seperti pada *Metode I.* Panaskan tangas hingga suhu lebih kurang 10 di bawah suhu lebur yang diperkirakan, dan naikkan suhu dengan kecepatan 1° ± 0,5° per menit. Masukkan kapiler seperti pada *Metode I,* bila suhu mencapai 5° di bawah suhu terendah yang diperkirakan, lanjutkan pemanasan hingga melebur sempurna. Catat jarak lebur seperti pada *Metode I.*

**Metode IV** (kelas II). Lebur hati-hati senyawa yang akan ditetapkan pada suhu serendah mungkin, masukkan ke dalam pipa kapiler, yang kedua ujungnya terbuka, hingga kedalaman 10 mm. Dinginkan kapiler

yang telah berisi zat uji pada suhu 10° atau lebih rendah selama 24 jam, atau tempelkan pada es selama tidak kurang dari 2 jam. Kemudian tempelkan tabung pada termometer dengan cara yang sesuai, atur dalam tangas air sehingga ujung atas dari zat uji 10 mm di bawah permukaan air dan panaskan seperti pada *Metode I* kecuali, sampai 5° dari suhu lebur yang diperkirakan, atur kenaikan suhu 0,5° sampai 1,0° per menit. Suhu pada saat senyawa yang diamati dalam pipa kapiler menaik adalah suhu lebur.

**Metode V** (kelas III). Lebur perlahan-lahan sejumlah zat uji, sambil diaduk, hingga mencapai suhu 90° hingga 92°. Pindahkan sumber panas dan biarkan leburan senyawa mendingin hingga 8° sampai 10° di atas suhu lebur yang diperkirakan. Dinginkan pencadang raksa (seperti yang tertera pada *Termometer* <31>) hingga suhu 5°, bersihkan hingga kering, dan sewaktu masih dingin celupkan ke dalam leburan senyawa hingga lebih kurang separo bagian bawah pencadang terendam. Ambil secepatnya, dan tahan secara vertikal dari panas hingga permukaan zat uji menjadi buram, kemudian celupkan selama 5 menit ke dalam tangas air pada suhu tidak lebih dari 16°.

Lekatkan erat termometer dalam tabung reaksi schingga ujung terendah 15 mm di atas dasar tabung reaksi. Celupkan tabung reaksi dalam tangas air yang telah diatur pada suhu-lebih kurang 16°, dan naikkan suhu tangas 2° per menit hingga suhu 30°, kemudian turunkan hingga suhu 1° per menit, dan catat suhu pada saat tetesan pertama senyawa meleleh lepas dari termometer. Ulangi penetapan dua kali menggunakan senyawa yang baru dilelehkan. Jika variasi tiga kali penetapan kurang dari 1°, gunakan hasil rata-rata ketiga penetapan tersebut sebagai suhu lebur. Jika variasi tiga kali penetapan lebih besar dari 1°, lakukan dua penetapan tambahan dan gunakan hasil rata-rata dari lima penetapan sebagai suhu lebur.

**Metode VI** (kelas I, alat 2) Siapkan bahan dan masukkan zat uji ke dalam pipa kapiler sesuai petunjuk untuk metode I. Operasikan alat sesuai dengan petunjuk pabrik. Panaskan lempeng logam sampai suhu kira-kira 30° di bawah titik lebur yang diharapkan. Masukkan pipa kapiler ke dalam lempeng logam dan lanjutkan pemanasan hingga suhu meningkat kira-kira 1°-2° per menit sampai melebur sempurna. Suhu dimana sinyal detektor pertama kali meninggalkan nilai awalnya didefinisikan sebagai awal peleburan dan suhu dimana sinyal detektor mencapai nilai akhir dinyatakan sebagai akhir peleburan atau disebut titik lebur. Kedua suhu tersebut merupakan batas-batas dari jarak lebur. Jika terjadi keraguan, hanya jarak lebur atau suhu yang diperoleh pada Metode I (kelas I, alat 1) yang digunakan.

## PENETAPAN KADAR AIR <1031>

Sebagian besar bahan yang tercantum dalam farmakope berupa senyawa hidrat atau mengandung air dalam bentuk terserap, karena itu penetapan kadar air penting untuk memenuhi standar farmakope. Umumnya salah satu metode tersebut di bawah ini disebut dalam masing-masing monografi, tergantung dari sifat bahan. Dalam hal tertentu, diperbolehkan memilih salah satu dari tiga metode. Jika bahan mengandung air hidrat dapat digunakan *Metode I (Titrimetri), Metode II (Azeotropi),* atau *Metode III (Gravimetri)*, seperti yang tertera pada masing-masing monografi dan persyaratan kadar air tercantum pada subjudul *Air.*

Subjudul *Susut Pengeringan* <1121> digunakan untuk bahan yang pada pemanasan tidak hanya kehilangan air.

### METODE I TITRIMETRI

Tetapkan air dengan *Metode Ia*, kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi.

#### Metode Ia (Titrasi Langsung).

**Prinsip** Penetapan kadar air secara titrimetri berdasarkan atas reaksi secara kuantitatif air dengan larutan anhidrat belerang dioksida dan iodum dengan adanya dapar yang bereaksi dengan ion hidrogen.

Dalam pereaksi Karl Fischer, belerang dioksida dan iodum dilarutkan dalam piridin dan metanol. Zat uji dapat dititrasi dengan *Pereaksi* secara langsung, atau analisis dapat dilakukan dengan titrasi kembali. Stokiometri reaksi tersebut tidak tepat, dan keberulangan penetapan bergantung pada beberapa faktor seperti kadar relatif komponen *Pereaksi*, sifat pelarut iner yang digunakan untuk melarutkan zat uji, dan teknik yang digunakan pada penetapan tertentu. Karena itu, untuk mencapai akurasi yang diinginkan harus digunakan suatu teknik yang dibakukan secara empirik. Presisi dalam metode ini sebagian besar bergantung pada sejauh mana kelembaban udara dihilangkan dari sistem. Titrasi air biasanya dilakukan menggunakan metanol mutlak sebagai pelarut zat uji; tetapi, pelarut lain yang sesuai dapat digunakan untuk zat uji khusus.

**Alat** Dapat digunakan alat yang mencegah masuknya kelembaban udara dan penetapan titik akhir yang memadai. Untuk larutan tidak berwarna, yang dititrasi langsung, titik akhir dapat diamati secara visual sebagai perubahan warna kuning kenari menjadi kuning kecoklatan. Kebalikannya diamati pada titrasi kembali zat uji. Tetapi pada umumnya titik akhir ditetapkan secara elektrometrik menggunakan alat dengan sirkuit listrik sederhana yang berfungsi untuk memberikan lebih kurang potensial 200 mV yang digunakan, antara sepasang elektroda platina yang dicelupkan dalam larutan yang akan dititrasi. Pada titik akhir titrasi sedikit

pereaksi berlebih menaikkan aliran arus sampai antara 50 dan 150 mikroampere selama 30 detik hingga 30 menit bergantung pada larutan yang dititrasi. Waktu paling pendek terjadi untuk zat yang larut dalam pereaksi. Beberapa jenis titrator otomatik, perubahan arus atau potensial yang tiba-tiba pada titik akhir akan menutup katup solenoid pada buret yang mengendalikan penetesan titran. Umumnya alat yang diperoleh dalam perdagangan terdiri atas sistem tertutup yang mempunyai satu atau dua buret otomatik dan labu titrasi tertutup rapat dilengkapi dengan elektrode yang diperlukan dan pengaduk magnetik. Udara dalam sistem dipertahankan kering dengan zat pengering yang sesuai dan labu titrasi dapat dibersihkan dengan aliran nitrogen kering atau arus udara kering.

**Pereaksi** Buat Pereaksi Karl Fischer sebagai berikut: Tambahkan 125 g *iodum P* ke dalam larutan yang mengandung 670 ml *metanol P* dan 170 ml *piridin P*, dan dinginkan. Masukkan 100 ml *piridin P* ke dalam silinder berskala 250 ml,dan dinginkan dalam tangas es, alirkan belerang dioksida kering sampai volume mencapai 200 ml. Perlahan-lahan tambahkan larutan ini, sambil dikocok, ke dalam campuran larutan *iodum* yang didinginkan. Kocok baik-baik untuk melarutkan *iodum*. Biarkan semalam sebelum dibakukan. Satu ml larutan ini jika dibuat segar setara dengan lebih kurang 5 mg air, tetapi larutan ini terurai secara bertahap; karena itu bakukan dalam waktu 1 jam sebelum digunakan, atau tiap hari jika digunakan terus-menerus. Selama digunakan lindungi dari cahaya. Simpan larutan pereaksi induk dalam wadah bersumbat kaca tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pendingin.

Dapat digunakan larutan Pereaksi Karl Fischer yang telah distabilkan yang ada dalam perdagangan. Pereaksi yang ada dalam perdagangan yang mengandung pelarut atau bahan dasar selain dari piridin dan/ atau alkohol-alkohol selain metanol dapat juga digunakan. Ini merupakan larutan tunggal atau pereaksi yang dibuat langsung dengan mencampur komponen pereaksi yang ada dalam dua larutan pereaksi yang berbeda. *Pereaksi* yang diencerkan yang tercantum dalam beberapa monografi harus diencerkan menurut petunjuk pabrik. Baik metanol maupun pelarut lain yang sesuai, seperti etilen glikol monometil eter dapat digunakan sebagai pengencer.

**Larutan uji** Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, gunakan sejumlah zat uji yang ditimbang atau diukur saksama yang diperkirakan mengandung 10 mg sampai 250 mg air.

Jika zat uji berupa aerosol dengan propelan, masukkan dalam lemari pembeku selama tidak kurang dari 2 jam, buka wadah, dan uji 10,0 ml zat uji yang dicampur baik. Pada titrasi zat uji, tetapkan titik akhir pada suhu $10^0$ atau lebih tinggi.

Jika zat uji berupa kapsul, gunakan sejumlah isi kapsul yang telah dicampur, dari tidak kurang dari 4 kapsul.

Jika zat uji berupa tablet, gunakan serbuk tablet dari tidak kurang dari 4 tablet yang diserbuk sampai halus dalam atmosfir dengan suhu dan kelembaban relatif yang diketahui tidak mempengaruhi hasil.

Jika dalam monografi tercantum bahwa zat uji higroskopis, gunakan alat suntik kering, masukkan sejumlah volume metanol atau pelarut lain yang sesuai, yang diukur saksama ke dalam wadah yang telah ditara, dan kocok untuk melarutkan zat uji. Dengan menggunakan alat suntik yang sama, pindahkan larutan dari wadah, ke dalam labu titrasi yang disiapkan seperti tertera pada *Prosedur*. Ulangi prosedur dengan porsi kedua metanol atau pelarut lain yang sesuai yang diukur saksama, masukkan bilasan ke dalam labu titrasi, dan titrasi segera. Tetapkan kadar air, dalam mg, dari jumlah pelarut dengan jumlah total volume yang sama seperti yang digunakan untuk melarutkan zat uji dan untuk mencuci wadah dan alat suntik, seperti yang tertera pada *Pembakuan larutan air untuk titrasi kembali* dan kurangkan harga ini dari kadar air, dalam mg, yang diperoleh dalam titrasi zat uji. Keringkan wadah dan sumbat pada suhu 100° selama 3 jam, dinginkan dalam desikator dan timbang. Tetapkan bobot zat uji dari perbedaan bobot dari bobot wadah semula.

**Pembakuan pereaksi** Masukkan sejumlah *metanol P* atau pelarut lain yang sesuai ke dalam labu titrasi hingga elektrode terendam, dan tambahkan *Pereaksi* secukupnya untuk memberikan warna titik akhir yang spesifik, atau 100 ±50 mikroampere arus searah pada lebih kurang 200 mV potensial yang digunakan.

Untuk penetapan sejumlah kecil air (kurang dari 1%), dapat digunakan natrium tartrat sebagai baku pembanding air yang sesuai. Tambahkan segera 150 mg sampai 350 mg natrium tartrat ($C_4H_4Na_2O_6.2H_2O$), yang ditimbang saksama dari perbedaan bobot, dan titrasi sampai titik akhir. Hitung faktor kesetaraan air, *F*, dalam mg air per ml pereaksi, dengan rumus:

$$2\left(\frac{18{,}02}{230{,}08}\right)\left(\frac{W}{V}\right)$$

*18,02* dan *230,08* berturut-turut adalah bobot molekul air dan natrium tartrat dihidrat; *W* adalah bobot, dalam mg, natrium tartrat dihidrat; *V* adalah volume, dalam ml, pereaksi yang digunakan pada titrasi kedua.

Untuk ketepatan penetapan sejumlah air (lebih dari 1 %), gunakan *Air Murni* yang diperoleh dari destilasi sebagai baku pembanding. Tambahkan segera antara 25 dan 250 mg air, yang ditimbang saksama dengan perbedaan bobot, dari pipet timbang atau dari alat suntik atau dari mikropipet yang telah dikalibrasi, jumlah yang digunakan ditentukan oleh kekuatan pereaksi dan ukuran buret, seperti tercantum pada *Peralatan Volumetrik* <21>. Titrasi sampai titik akhir. Hitung faktor kesetaraan air, *F*, dalam mg air per ml pereaksi, dengan rumus:

$$\left(\frac{W}{V}\right)$$

*W* adalah bobot air dalam mg, dan *V* adalah volume pereaksi yang dibutuhkan dalam ml.

**Prosedur** Kecuali dinyatakan lain dalam monografi, masukkan 35 ml hingga 40 ml *metanol P* atau pelarut lain yang sesuai ke dalam labu titrasi, dan titrasi dengan *Pereaksi* sampai titik akhir secara elektrometrik atau visual untuk menetapkan kelembaban yang mungkin ada (Abaikan volume pereaksi yang digunakan karena tidak termasuk dalam perhitungan). Tambahkan segera *Larutan Uji*, campur dan titrasi dengan *Pereaksi* sampai titik akhir secara elektrometrik atau visual. Hitung kadar air dalam zat uji, dalam mg, dengan rumus:

$$SF$$

*S* adalah volume *Pereaksi*, yang digunakan pada titrasi kedua, dalam ml dan *F* adalah faktor kesetaraan air dari *Pereaksi.*

### Metode Ib (Titrasi kembali)

**Prinsip** Lihat keterangan pada *Prinsip* dalam *Metode Ia.* Pada titrasi kembali, tambahkan sejumlah *Pereaksi* berlebih pada bahan uji, biarkan beberapa lama sampai reaksi sempurna dan titrasi kelebihan *Pereaksi* dengan larutan baku air dalam pelarut seperti metanol. Prosedur titrasi kembali secara umum digunakan untuk menghindari kesulitan yang mungkin terjadi pada titrasi langsung suatu zat yang melepaskan air secara perlahan-lahan.

**Alat, pereaksi dan larutan uji** Gunakan *Metode Ia.*

**Pembakuan larutan air untuk titrasi kembali** Buat *Larutan air* dengan mengencerkan 2 ml air dalam metanol atau pelarut lain yang sesuai hingga 1000 ml. Bakukan larutan ini dengan mentitrasi 25,0 ml dengan *Pereaksi,* yang sebelumnya telah dibakukan seperti yang tertera pada *Pembakuan pereaksi.* Hitung kadar air, dalam mg per ml, *Larutan air* dengan rumus:

$$\frac{V'F}{25}$$

*V'* adalah volume *Pereaksi* yang digunakan; *F* adalah faktor kesetaraan air dari *Pereaksi.* Tetapkan kadar air dari *Larutan air* tiap minggu dan bakukan *Pereaksi* secara berkala sesuai penggunaan terhadap *Larutan air.*

**Prosedur** Bila dalam monografi tercantum kadar air harus ditetapkan dengan *Metode Ib*, masukkan 35 hingga 40 ml metanol atau pelarut lain yang sesuai ke dalam labu titrasi, dan titrasi dengan *Pereaksi* sampai titik akhir secara elektrometrik atau visual. Secara cepat tambahkan *Larutan uji*, campur dan tambahkan sejumlah berlebih *Pereaksi* yang diukur saksama. Biarkan beberapa waktu sampai reaksi sempurna, dan titrasi pereaksi yang tidak digunakan dengan *Larutan air* yang telah dibakukan sampai titik akhir secara elektrometrik atau visual. Hitung kadar air dalam zat uji, dalam mg, dengan rumus:

$$F(X'-XR)$$

*F* adalah faktor kesetaraan air dari *Pereaksi*; *X'* adalah volume *Pereaksi* yang ditambahkan setelah zat uji, dalam ml; *X* adalah volume dari *Larutan air* yang telah dibakukan untuk menetralkan *Pereaksi* yang tidak digunakan, dalam ml; *R* adalah rasio V'/25 (ml *Pereaksi*/ ml *Larutan air*), yang ditetapkan dari *Pembakuan larutan air untuk titrasi kembali.*

### Metode Ic (Titrasi Coulometri)

**Prinsip** Reaksi Karl Fischer digunakan dalam penetapan kadar air secara coulometri. Iodum tidak ditambahkan dalam bentuk larutan volumetrik tetapi dihasilkan dalam larutan yang mengandung iodida oleh oksidasi anoda. Sel reaksi umumnya terdiri dari kompartemen besar anoda dan kompartemen kecil katoda yang dipisahkan oleh suatu diafragma. Tipe sel reaksi lainnya yang sesuai (misalnya tanpa diafragma) dapat juga digunakan. Setiap kompartemen mempunyai elektroda platina yang menyalurkan arus melalui sel. Iodum yang dihasilkan pada elektroda anoda, segera bereaksi dengan air yang ada dalam kompartemen tersebut. Ketika seluruh air telah bereaksi, kelebihan iodum menunjukkan titik akhir yang umumnya dideteksi secara elektrometrik. Kelembaban dieliminasi dari sistem dengan pre-elektrolisis. Penggantian larutan Karl Fischer setiap selesai penetapan tidak diperlukan karena penetapan berikutnya dapat dilakukan dalam larutan pereaksi yang sama. Persyaratan pada metode ini, setiap komponen zat uji harus dapat digunakan bersama komponen lain dan tidak mengalami reaksi samping. Contoh biasanya dimasukkan ke dalam bejana sebagai larutan dengan menyuntikkan melalui septum. Gas dapat dimasukkan ke dalam sel melalui pipa inlet gas yang sesuai. Presisi dalam metode ini sebagian besar bergantung pada sejauh mana kelembaban udara dihilangkan dari sistem. Pemasukan zat padat ke dalam sel tidak disarankan kecuali dilakukan tindakan pencegahan seperti bekerja dalam "glove-box" yang berisi gas iner kering. Pengendalian sistem dapat dimonitor dengan pengukuran jumlah "drift" pada garis dasar. Metode ini khususnya sesuai untuk zat iner secara kimia seperti hidrokarbon, alkohol dan eter. Dibandingkan dengan titrasi volumetrik Karl Fischer, coulometri merupakan metode mikro.

**Alat** Setiap alat yang tersedia di pasaran mempunyai sistem tertutup kedap yang dilengkapi dengan elektroda dan pengaduk magnetik yang sesuai. Mikroprosesor dapat mengendalikan prosedur analitik dan menunjukkan hasil. Kalibrasi alat tidak diperlukan karena arus yang diperlukan dapat diukur secara tepat.

**Pereaksi** Lihat *Pereaksi* pada *Metode Ia* tanpa *iodum P.* Karena iodum pada coulometri tidak ditambahkan sebagai larutan volumetrik, maka pereaksi yang digunakan tidak boleh sama dengan pereaksi pada metode Ia.

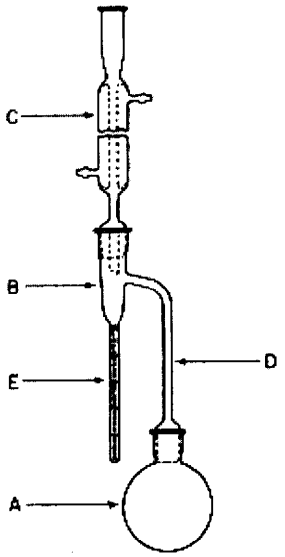
**Larutan Uji** Jika bahan uji berupa zat padat yang larut, timbang saksama sejumlah zat dan larutkan dalam metanol anhidrat atau pelarut lain yang sesuai. Jika bahan uji berupa cairan, dapat langsung digunakan atau diencerkan secara saksama dalam pelarut anhidrat yang sesuai.

Jika bahan uji berupa zat padat yang tidak larut, air dapat diekstraksi menggunakan pelarut anhidrat yang sesuai dalam jumlah yang tepat. Timbang saksama sejumlah zat uji, tambahkan pelarut anhidrat, ukur saksama sejumlah pelarut dan suntikkan ke dalam kompartemen anoda. Sebagai alternatif dapat digunakan teknik penguapan, air dilepas dan diuapkan dengan pemanasan zat uji dalam tabung yang dialiri gas iner kering, lewatkan gas ini ke dalam sel.

**Prosedur** Gunakan alat suntik kering, suntikkan dengan cepat larutan uji yang telah diukur saksama dan diperkirakan mengandung 0,5 hingga 5 mg air atau sesuai dengan yang disarankan oleh pembuat alat, ke dalam kompartemen anoda, campur dan lakukan titrasi coulometri hingga titik akhir yang dideteksi secara langsung pada alat secara elektrometrik. Baca kadar air larutan uji yang ditunjukkan oleh alat dan hitung persentase yang ada dalam zat. Lakukan penetapan blangko dan buat koreksi jika perlu.

## METODE II AZEOTROPI (DESTILASI TOLUEN)

**Alat** Gunakan sebuah labu kaca *A* 500 ml yang dihubungkan melalui sebuah perangkap *B* kepada pendingin refluks *C* dengan sambungan kaca asah (lihat *Gambar*).




* Alat Kelembaban Toluen

Dimensi kritis bagian-bagian peralatan adalah sebagai berikut: Diameter dalam tabung penghubung *D* adalah 9 mm sampai 11 mm. Tabung perangkap, dengan panjang 235 mm sampai 240 mm. Pendingin, bila dari jenis tabung lurus, panjang lebih kurang 400 mm dan diameter lubang tidak kurang dari 8 mm. Tabung penerima *E* mempunyai kapasitas 5 ml dan bagian silindris, panjang 146 sampai 156 mm, berskala 0,1 ml, sehingga kesalahan pembacaan tidak lebih besar dari 0,05 ml untuk volume yang ditunjukkan. Sumber panas sebaiknya pemanas listrik dengan pengatur rheostat atau tangas minyak. Bagian atas labu dan tabung penghubung dapat diisolasi dengan asbes.

Bersihkan tabung penerima dan pendingin dengan campuran pencuci asam kromat, bilas sampai bersih dengan air, dan keringkan dalam oven. Siapkan toluen yang akan digunakan dengan mula-mula mengocok dengan sejumlah kecil air, pisahkan kelebihan air dan destilasi toluen.

**Prosedur** Masukkan ke dalam labu kering sejumlah zat yang ditimbang saksama sampai paling dekat dengan sentigram yang diperkirakan menghasilkan 2 ml sampai 4 ml air. Bila zat dalam bentuk pasta, timbang dalam wadah lemberan logam dengan ukuran yang dapat melewati leher labu. Bila zat dapat menimbulkan gejolak, tambahkan dalam jumlah cukup pasir yang telah dicuci dan kering untuk menutup dasar labu, atau sejumlah tabung kapiler untuk penentuan suhu lebur dengan panjang lebih kurang 100 mm, yang dileburkan pada bagian ujung atas. Masukkan lebih kurang 200 ml *toluen P* ke dalam labu, hubungkan alat, dan isi tabung penerima E dengan toluen yang dituangkan melalui puncak pendingin. Panaskan labu perlahan-lahan selama 15 menit dan bila toluen mulai mendidih, suling dengan kecepatan lebih kurang 2 tetes per detik sampai sebagian besar air tersuling. Kemudian naikkan kecepatan penyulingan hingga lebih kurang 4 tetes per detik. Bila semua air tersuling, bilas bagian dalam tabung kondensor dengan toluen, sambil menyikat tabung kondensor dengan sikat tabung yang dilekatkan pada kawat tembaga dan dijenuhkan dengan toluen. Lanjutkan penyulingan selama 5 menit, lalu hentikan pemanasan dan dinginkan sampai suhu kamar. Bila ada tetesan air menempel pada dinding tabung penerima, lepaskan dengan sikat yang terdiri atas karet yang diikatkan pada kawat tembaga dan dibasahi dengan toluen. Bila air dan toluen memisah sempurna, baca volume air, dan hitung persentase yang ada dalam zat.

## METODE III (GRAVIMETRI)

**Prosedur untuk Bahan Kimia** Lakukan seperti tertera pada masing-masing monografi, siapkan zat seperti tertera pada *Penetapan Susut Pengeringan* <1121>.

**Prosedur untuk Bahan Biologis** Lakukan seperti tertera pada masing-masing monografi.

**Prosedur untuk Obat Tanaman** Masukkan lebih kurang 10 g zat, yang disiapkan seperti yang tertera pada *Pengambilan Contoh dan Metode Analisis Simplisia* <671> dan timbang saksama dalam wadah yang telah ditara. Keringkan pada suhu 105° selama 5 jam, dan timbang. Lanjutkan pengeringan dan timbang pada selang waktu 1 jam sampai perbedaan antara dua penimbangan berturut-turut tidak lebih dari 0,25%.

## PENETAPAN pH <1071>

Harga pH adalah harga yang diberikan oleh alat potensiometrik (pH meter) yang sesuai, yang telah dibakukan sebagaimana mestinya, yang mampu mengukur harga pH sampai 0,02 unit pH menggunakan elektrode indikator yang peka, elektrode kaca, dan elektrode pembanding yang sesuai.

Alat harus mampu menunjukan potensial dari pasangan elektrode dan untuk pembakuan pH menggunakan potensial yang dapat diukur oleh sirkuit dengan menggunakan "pembakuan" ,"nol" , "asimetri" , atau "kalibrasi" dan harus mampu mengontrol perubahan dalam milivolt per perubahan unit pada pembacaan pH melalui kendali "suhu" dan/ atau kemiringan. Pengukuran dilakukan pada suhu 25° ±2°, kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi. Skala pH ditetapkan dengan rumus sebagai berikut:

$$\mathrm{pH} = \mathrm{pH}_s + \frac{(E - E_s)}{k}$$

$E$ dan $E_s$ berturut-turut adalah potensial terukur dengan sel galvanik berisi larutan uji, dinyatakan sebagai pH dan *Larutan dapar untuk pembakuan* yang tepat, dinyatakan sebagai pHs; harga $k$ adalah perubahan dalam potensial per perubahan unit dalam *pH*, dan secara teoritis sebesar {0,05916 + 0,000198 ($t$ - 25°)} volt pada suhu $t$.

Perlu ditekankan disini bahwa definisi pH, skala pH, dan harga yang ditunjukkan oleh *Larutan dapar untuk pembakuan* ditujukan untuk memperoleh sistem operasional yang praktis, sehingga hasil dapat dibandingkan antar laboratorium. Harga pH yang diukur disini tidak persis sama dengan yang diperoleh dengan definisi klasik, bahwa pH = - [log $H^+$ (dalam air)]. Jika pH larutan yang diukur mempunyai komposisi yang cukup mirip dengan larutan dapar yang digunakan untuk pembakuan, pH yang diukur mendekati pH teoritis. Meskipun tidak ditegaskan hubungan pengukuran kesesuaian sistem untuk aktivitas ion hidrogen dalam larutan air.

Jika pH meter dibakukan menggunakan larutan dapar dalam air, kemudian digunakan untuk mengukur "pH" larutan atau suspensi dalam pelarut bukan air, maka tetapan pengionan dari asam atau basa, tetapan dielektrik dari medium, potensial sambungan cairan (yang dapat memberikan kesalahan lebih kurang 1 unit pH), dan respons ion hidrogen dari elektrode kaca, semua akan berubah. Oleh karena itu, harga yang diperoleh dengan larutan yang sifatnya hanya mengandung sebagian air, dapat dianggap hanya sebagai harga pH.

### Larutan Dapar untuk Pembakuan pH Meter

*Larutan dapar untuk pembakuan* Buat menurut petunjuk sesuai *Tabel*. Simpan dalam wadah tahan bahan kimia, tertutup rapat, sebaiknya dari kaca Tipe I atau botol polietilen dengan tutup rapat atau tabung yang menyerap karbon dioksida ( kapur soda). Larutan segar sebaiknya dibuat dengan interval tidak lebih dari 3 bulan menggunakan air bebas karbon dioksida. *Tabel* berikut menunjukan pH dari larutan dapar sebagai fungsi dari suhu. Petunjuk ini digunakan untuk pembuatan larutan dapar dengan kadar molal sebagaimana disebutkan. Untuk memudahkan, petunjuk diberikan dengan pengenceran hingga volume 1000 ml, bukan dengan menyebutkan penggunaan 1000 g pelarut yang merupakan dasar sistem molalitas dari kadar larutan. Jumlah yang disebutkan tidak dapat secara sederhana diperhitungkan tanpa informasi tambahan.

*Kalium tetraoksalat 0,05 m* Larutkan 12,61 g $KH_3(C_2O_4)_2 2H_2O$ dalam air hingga 1000 ml.

*Kalium biftalat 0,05 m* Larutkan 10,12 g $KHC_8H_4O_4$, yang telah dikeringkan pada suhu 110° selama 1 jam, dalam air hingga 1000 ml.

*Ekuimolal fosfat 0,05 m* Larutkan 3,53 g $Na_2HPO_4$ dan 3,39 g $KH_2PO_4$, masing-masing telah dikeringkan pada suhu 120° selama 2 jam, dalam air hingga 1000 ml.

*Natrium tetraborat 0,01 m* Larutkan 3,80 g $Na_2B_4O_7.10H_2O$ dalam air hingga 1000 ml. Lindungi dari penyerapan karbon dioksida.

*Kalsium hidroksida jenuh pada suhu 25 Kocok kalsium hidroksida P* berlebih dengan air dan enaptuangkan pada suhu 25° sebelum digunakan. Lindungi dari penyerapan karbon dioksida.

Karena adanya variasi dalam sifat maupun cara kerja pH meter, tidak praktis untuk memberikan petunjuk yang dapat diterapkan secara umum untuk penetapan pH secara potensiometrik. Prinsip umum yang harus diikuti dalam melakukan petunjuk yang terdapat pada masing-masing alat oleh produsen yang akan diuraikan pada paragraf berikut. Sebelum digunakan, periksa elektrode, dan jembatan garam jika ada. Jika perlu, isi lagi larutan jembatan garam dan perhatikan petunjuk lain yang diberikan oleh pabrik alat atau pabrik elektrode. Untuk pembakuan pH meter, pilih 2 *Larutan dapar untuk pembakuan* yang mempunyai perbedaan pH tidak lebih dari 4 unit dan sedemikian rupa sehingga pH larutan uji diharapkan terletak diantaranya. Isi sel dengan salah satu *Larutan dapar untuk pembakuan* pada suhu yang larutan ujinya akan diukur. Pasang kendali pada suhu larutan, dan atur kontrol kalibrasi untuk membuat pH identik dengan yang tercantum dalam *Tabel*. Bilas elektrode dan sel beberapa kali dengan *Larutan dapar untuk*

*pembakuan* yang kedua, kemudian isi sel dengan larutan tersebut pada suhu yang sama dengan larutan uji. pH dari larutan dapar kedua ± 0,07 unit pH dari harga yang tertera dalam *Tabel*. Jika penyimpangan terlihat lebih besar, periksa elektrode dan jika terdapat kesalahan, supaya diganti. Atur "kemiringan" atau "suhu" hingga pH sesuai dengan yang tertera dalam *Tabel*. Ulangi pembakuan hingga kedua *Larutan dapar untuk pembakuan* memberikan harga pH tidak lebih 0,02 unit pH dari harga yang tertera dalam *Tabel*, tanpa pengaturan lebih lanjut dari pengendali. Jika sistem telah berfungsi dengan baik, bilas elektrode dan sel beberapa kali dengan larutan uji, isi sel dengan sedikit larutan uji dan baca harga pH.

Gunakan *air bebas karbon dioksida P* untuk pelarut atau pengencer larutan uji pada penetapan pH. Pada semua pengukuran pH, diperlukan waktu yang cukup untuk mencapai kestabilan. Jika hanya diperlukan harga pH perkiraan dapat digunakan indikator dan kertas indikator.

Untuk pemilihan dapar dan komposisi *Larutan dapar untuk pembakuan* seperti yang tertera pada uji dan penetapan kadar dalam kompendia (lihat *Larutan dapar* pada *Pereaksi, indikator dan Larutan*).

**Harga pH Larutan Dapar untuk Pembakuan**

| Suhu °C | Kalium tetraoksalat 0,05 m | Kalium biftalat 0,05 m | Ekimolal fosfat 0,05 m | Natrium tetraborat 0,01 m | Larutan Kalsium hidroksida jenuh pada suhu 25° C |
|---|---|---|---|---|---|
| 10 | 1,67 | 4,00 | 6,92 | 9,33 | 13,00 |
| 15 | 1,67 | 4,00 | 6,90 | 9,28 | 12,81 |
| 20 | 1,68 | 4,00 | 6,88 | 9,23 | 12,63 |
| 25 | 1,68 | 4,01 | 6,86 | 9,18 | 12,45 |
| 30 | 1,68 | 4,02 | 6,85 | 9,14 | 12,29 |
| 35 | 1,69 | 4,02 | 6,84 | 9,10 | 12,13 |
| 40 | 1,69 | 4,04 | 6,84 | 9,07 | 11,98 |
| 45 | 1,70 | 4,05 | 6,83 | 9,04 | 11,84 |
| 50 | 1,71 | 4,06 | 6,83 | 9,01 | 11,71 |
| 55 | 1,72 | 4,08 | 6,83 | 8,99 | 11,57 |
| 60 | 1,72 | 4,09 | 6,84 | 8,96 | 11,45 |

## MIKROSKOPI OPTIK <1076>

Mikroskopi optik untuk penetapan sifat partikel, umumnya dapat digunakan untuk partikel dengan ukuran 1 μm dan lebih besar. Batas kemampuan terendah ditentukan oleh kemampuan mikroskop untuk memilah sehingga menghasilkan gambaran terpisah dari benda-benda yang berdekatan. Batas kemampuan tertinggi sukar dipastikan dan hal ini terlihat dengan meningkatnya kesulitan yang berhubungan dengan sifat partikel besar. Banyak cara tersedia untuk penetapan sifat-sifat partikel di luar rentang kemampuan mikroskopi optik. Mikroskopi optik khususnya digunakan untuk penetapan sifat partikel yang tidak berbentuk bola. Metode ini dapat juga dipakai sebagai dasar untuk kalibrasi yang lebih cepat dan pengembangan metode rutin.

**Alat** Gunakan mikroskop yang stabil dan terlindung dari getaran. Perbesaran mikroskop (untuk perbesaran objek, okuler dan komponen tambahan) harus cukup untuk menetapkan partikel terkecil dalam bahan uji. Ukuran celah terbesar dari objektif harus dicari untuk tiap rentang perbesaran. Filter cahaya polarisasi dapat digunakan bersama-sama dengan alat analisa yang sesuai dan lempeng retardasi. Filter warna dengan spektra transmisi yang relatif sempit harus digunakan dengan objektif akromatis, lebih baik dengan apokromat, dan dipersyaratkan untuk penafsiran warna yang sesuai pada fotomikrografi. Lampu dan kondensor yang sekurang-kurangnya dapat mengoreksi penyimpangan kebulatan partikel harus digunakan pada meja mikroskop. Ukuran celah dari meja kondensor harus sesuai objektif pada kondisi penggunaan dan dipengaruhi oleh celah aktual dari diafragma kondensor dan adanya penggunaan minyak imersi.

**Pengaturan** Penting untuk dilakukan penyelarasan seluruh elemen sistem optik dan pemfokusan yang sesuai. Harus dilakukan pemfokusan pada bagian yang akan diperiksa sesuai dengan persyaratan yang direkomendasikan oleh produsen mikroskop. Disarankan untuk mensejajarkan aksial kritis (*critical axial*).

**Pencahayaan** Persyaratan pencahayaan yang baik adalah seragam dan intensitas cahaya dapat diatur hingga mencakup seluruh bidang pengamatan; lebih baik dengan pencahayaan Kohler. Dengan partikel berwarna, pilih filter warna yang digunakan sehingga dapat mengontrol kontras dan rincian bayangan.

**Karakterisasi Visual** Perbesaran dan ukuran celah harus cukup tinggi untuk memungkinkan resolusi yang cukup dari bayangan partikel yang ditetapkan sifatnya. Tetapkan perbesaran aktual menggunakan mikrometer yang telah dikalibrasi untuk mengkalibrasi mikrometer okuler. Kesalahan dapat diminimalkan jika perbesaran cukup untuk membentuk bayangan partikel sekurang-kurangnya 10 skala okuler. Tiap objektif harus dikalibrasi terpisah. Untuk mengkalibrasi skala okuler, skala mikrometer meja objektif dan skala okuler harus sejajar. Dengan cara ini, ukuran skala okuler dapat ditetapkan dengan teliti. Beberapa perbesaran yang berbeda diperlukan untuk menetapkan sifat bahan yang mempunyai distribusi ukuran partikel yang luas.

**Karakterisasi Fotografi** Jika ukuran partikel ditetapkan dengan metode fotografi, pastikan objek terfokus tajam pada bidang emulsi fotografi yang datar. Tetapkan perbesaran aktual dengan pemotretan mikrometer meja yang telah dikalibrasi menggunakan film fotografi dengan kecepatan daya pisah dan kontras yang cukup. Penyinaran dan proses harus identik untuk contoh uji dan penetapan perbesaran. Bayangan fotografi dengan ukuran yang jelas dipengaruhi oleh proses penyinaran, pengembangan, pencetakan dan daya pisah mikroskop.

**Penyiapan Fiksasi** Media fiksasi bervariasi tergantung pada sifat fisik contoh. Kontras antara contoh dan media fiksasi yang cukup tapi tidak berlebihan, diperlukan untuk memastikan tepi contoh. Partikel harus tinggal pada satu tempat dan terdispersi secara memadai untuk membedakan partikel individu yang diinginkan. Selanjutnya, partikel harus mewakili distribusi ukuran dalam bahan dan tidak boleh diubah-ubah selama penyiapan fiksasi. Pastikan persyaratan penting ini dipenuhi. Pemilihan media fiksasi harus memperhatikan kelarutan analit.

**Penetapan Sifat Hablur** Sifat hablur dari material harus dikarakterisasi untuk menetapkan kesesuaian persyaratan sifat hablur yang dicantumkan pada masing-masing monografi. Jika tidak dinyatakan lain dalam monografi, fiksasi beberapa partikel contoh dalam minyak mineral pada kaca objek bersih. Amati campuran menggunakan mikroskop polarisasi: partikel yang memiliki warna penganggu dan posisi ekstinsi akan terlihat jika meja objek mikroskop berputar.

**Uji Batas Ukuran Partikel secara Mikroskopi** Timbang sejumlah serbuk untuk ditentukan (misalnya 10 sampai 100 mg) dan suspensikan ke dalam 10 ml media yang sesuai yang tidak melarutkan zat uji, jika perlu tambahkan bahan pembasah. Suspensi partikel yang homogen dipertahankan dengan mensuspensikan partikel ke dalam media yang sama atau mempunyai densitas yang sesuai dan dengan pengadukan yang cukup. Masukkan sejumlah suspensi homogen ke dalam sel penghitung yang sesuai dan amati di bawah mikroskop pada bidang pengamatan yang setara dengan tidak kurang dari 10 g serbuk yang diuji. Hitung semua partikel yang mempunyai dimensi maksimum lebih besar dari batas ukuran yang dinyatakan. Batas ukuran dan jumlah partikel yang melebihi yang masih diperbolehkan ditetapkan untuk masing-masing bahan.

**Karakterisasi Ukuran Partikel** Pengukuran ukuran partikel bervariasi dalam kompleksitas tergantung pada bentuk partikel, dan jumlah partikel yang dikarakterisasi harus cukup untuk memastikan batas penerimaan ketidaksesuaian dalam parameter yang diukur. Tersedia informasi tambahan pada pengukuran ukuran partikel, besar sampel, dan analisis data, contoh terdapat dalam ISO 9276. Untuk partikel bulat, ukuran dinyatakan dengan diameter. Untuk

partikel tidak beraturan terdapat batasan ukuran partikel yang bervariasi. Secara umum, untuk partikel yang bentuknya tidak beraturan, karakterisasi ukuran partikel harus mencakup informasi tentang tipe diameter yang diukur dan bentuk partikel. Beberapa pengukuran yang umum digunakan untuk ukuran partikel didefinisikan sebagai berikut (lihat gambar 1)

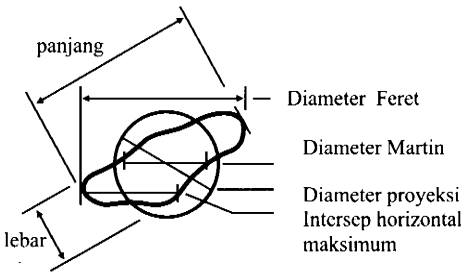
*Diameter Feret* Jarak antara garis sejajar imajiner yang bersinggungan dengan partikel yang tidak beraturan dan tegak lurus pada skala okuler.

*Diameter Martin* Diameter partikel pada titik pembagi partikel yang tidak beraturan menjadi dua daerah proyeksi yang sama.

*Diameter daerah Proyeksi* Diameter lingkaran yang mempunyai daerah proyeksi yang sama dengan partikel.

*Panjang* Dimensi terpanjang dari ujung ke ujung partikel yang sejajar dengan skala okuler.

*Lebar* Dimensi terpanjang dari partikel diukur tegak lurus terhadap panjang.




Gambar 1. Pengukuran ukuran partikel yang umum digunakan

**Karakterisasi Bentuk Partikel** Untuk bentuk partikel yang tidak beraturan, karakterisasi ukuran partikel harus mencakup informasi bentuk partikel. Homogenitas serbuk harus diperiksa menggunakan perbesaran yang sesuai. Beberapa definisi berikut umum digunakan untuk menggambarkan bentuk partikel (lihat gambar 2)

*Acicular* Bentuk persegi memanjang ukuran kecil, partikel seperti jarum dengan lebar dan ketebalan yang hampir sama.

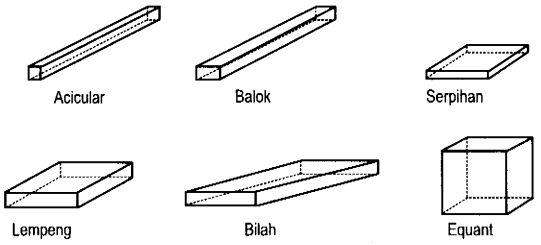
*Balok* (*columnar*) Partikel panjang, tipis dengan lebar dan ketebalan yang lebih besar dari partikel *acicular*.

*Serpihan* ( *flake* ) Partikel tipis, rata, yang lebar dan panjangnya hampir sama.

*Lempeng* (*plate*) Partikel rata, dengan panjang dan lebar yang hampir sama tetapi lebih tebal dari *serpihan*.

*Bilah* (*lath*) Partikel panjang, tipis dan menyerupai pisau.

*Equant* Partikel yang panjang, lebar dan ketebalannya serupa; termasuk partikel yang berbentuk kubus dan bulat.




**Pengamatan Umum** Partikel secara umum adalah unit terpisah yang paling kecil. Partikel bisa berupa tetesan cairan atau setengah padat; hablur tunggal atau polihablur: amorf atau aglomerat. Partikel dapat digabungkan. Derajat penggabungan ini dapat dideskripsikan sebagai berikut:

*Lamellar* Tumpukan *lempeng*.

*Agregat* Massa partikel yang melekat.

*Aglomerat* Partikel yang bergabung atau menyatu

*Konglomerat* Campuran dari dua atau lebih tipe partikel.

*Spherulite* Sekelompok partikel berbentuk radial

Kondisi partikel digambarkan sebagai bentuk :

*Drusy* Partikel yang dikelilingi partikel sangat kecil.

*Edges* Bersudut, bulat, halus, tajam, patahan.

*Optikal* Warna (menggunakan filter warna yang seimbang), transparan, jernih, tidak tembus cahaya.

*Defect* Penghambatan, pemasukan.

Karakteristik permukaan digambarkan sebagai berikut:

*Cracked* Terbelah sebagian, patah, atau retak.

*Smooth* Bebas dari ketidakberaturan, kasar atau tonjolan.

*Porous* Berpori atau berongga.

*Rough* Berlubang-lubang, tidak rata, tidak halus.

*Pitted* Lekukan kecil.

## PENETAPAN ROTASI OPTIK <1081>

▪ Banyak bahan obat bersifat optik aktif dalam pengertian dapat memutar bidang cahaya terpolarisasi yang datang, sehingga bidang cahaya yang ditransmisi membentuk sudut yang terukur terhadap bidang cahaya datang. Sifat ini khas untuk beberapa hablur dan banyak cairan atau larutan obat. Sifat yang dimiliki oleh cairan atau zat terlarut itu umumnya disebabkan oleh keberadaan satu atau lebih pusat asimetri, biasanya atom karbon dengan empat substituen yang berbeda. Jumlah isomer optik adalah $2^n$; n adalah jumlah pusat asimetri. Polarimetri, yaitu pengukuran rotasi optik, dari bahan obat merupakan satu-satunya cara yang mudah untuk membedakan isomer-isomer aktif optik, sehingga merupakan penanda yang penting untuk identitas dan kemurnian.

Senyawa yang memperlihatkan kekuatan memutar bidang optik adalah senyawa khiral. Senyawa yang memutar bidang cahaya sesuai arah jarum jam dilihat ke arah sumber cahaya, bersifat *dekstrorotatori* atau

*isomer optik* (+). Senyawa yang memutar bidang cahaya berlawanan dengan arah jarum jam disebut *levorotatori* atau *isomer optik* (-). (Simbol *d*- dan *l*- yang sebelumnya digunakan untuk menunjukkan isomer *dekstrorotatori* dan *levorotatori,* tidak lagi digunakan karena mirip dengan D- dan L- yang mengacu kepada konfigurasi D-gliseraldehida. Simbol *R* dan *S,* dan juga digunakan untuk mengindikasikan konfigurasi, pengaturan atom atau grup atom di dalam ruang).

Sifat fisikokimia dari senyawa-senyawa khiral yang tidak setangkup yang memutar bidang cahaya terpolarisasi ke arah berlawanan dengan besaran yang sama, *enansiomer*, adalah identik, kecuali untuk sifat rotasi optiknya dan reaksinya dengan senyawa khiral lainnya. *Enansiomer* sering menunjukkan perbedaan yang bermakna dalam farmakologi dan toksikologi, sesuai dengan fakta bahwa reseptor biologi dan enzim adalah khiral. Banyak bahan alam, seperti asam amino, protein, alkaloid, antibiotik, glikosida, dan gula berada dalam bentuk senyawa khiral. Sintesis senyawa tersebut dari senyawa nonkhiral menghasilkan jumlah yang setara yaitu rasemat. Rasemat tidak menunjukkan rotasi optik dan sifat fisikanya berbeda dari sifat enansiomer penyusunnya. Metode sintesis stereoselektif atau stereospesifik atau pemisahan campuran rasemat dapat digunakan untuk mendapatkan isomer optik tunggal.

Pengukuran rotasi optik dilakukan menggunakan polarimeter yang telah dikalibrasi. Persamaan umum yang digunakan dalam polarimetri adalah:

$$[\alpha]_{\lambda}^{t} = \frac{100a}{lc}$$

[α] adalah rotasi jenis pada panjang gelombang, *t* adalah suhu, *a* adalah rotasi yang diamati dalam satuan derajat (°), *l* adalah panjang tabung polarimeter dalam desimeter, dan *c* adalah kadar analit dalam g per 100 ml. Dengan demikian, [α] adalah nilai pengukuran dikali 100, dalam derajat (°), untuk larutan mengandung 1 g per 100 ml, diukur menggunakan sel dengan panjang 1.0 desimeter di bawah kondisi yang ditetapkan pada panjang gelombang cahaya dan suhu tertentu. Untuk beberapa bahan obat, khususnya cairan seperti minyak esensial, persyaratan rotasi optik dinyatakan dalam istilah rotasi yang diamati, *a*, ditetapkan di bawah kondisi seperti yang dinyatakan dalam monografi. Rotasi jenis untuk cairan tersebut dapat dihitung sebagai berikut:

$$[\alpha]_{\lambda}^{t} = \frac{a}{ld}$$

*d* adalah bobot jenis cairan pada suhu pengamatan.

Pada awalnya, polarimetri dilakukan menggunakan instrumen dimana besarnya rotasi optik diperkirakan melalui penyesuaian visual dari intensitas bidang berbelah. Oleh karenanya, paling sering digunakan garis –D lampu natrium pada panjang gelombang cahaya tampak 589 nm. Rotasi jenis yang ditetapkan pada garis-D dinyatakan dengan simbol:

$$[\alpha]^{25} \text{ atau } [\alpha]_{D}^{20}$$

dan banyak data yang tersedia dinyatakan dalam bentuk ini. Penggunaan panjang gelombang yang lebih rendah, seperti pada lampu merkuri yang dipisahkan menggunakan penyaring dengan transmitan maksimum pada kira-kira 578, 546, 436, 405, dan 365 nm dalam polarimeter fotoelektrik, ternyata lebih menguntungkan dalam hal kepekaan sehingga dapat menurunkan kadar senyawa uji. Secara umum, pengamatan rotasi optik pada panjang gelombang 436 nm adalah dua kali dan pada 365 nm adalah tiga kali dibandingkan pada 589 nm. Pengurangan kadar zat terlarut yang dibutuhkan untuk penetapan kadang-kadang dicapai dengan konversi senyawa itu menjadi senyawa yang rotasi optiknya lebih tinggi secara signifikan. Rotasi optik juga dipengaruhi pelarut yang digunakan dalam pengukuran, dan hal ini harus ditetapkan.

Sekarang lazim menggunakan sumber cahaya lain seperti lampu halogen xenon atau tungsten , dengan filter yang sesuai, karena hal ini akan memberikan keuntungan biaya, umur alat, dan rentang lebar panjang gelombang emisi, dibanding dengan sumber cahaya tradisional.

**Rotasi Jenis** Acuan *rotasi jenis* di dalam monografi menyatakan bahwa rotasi jenis dihitung dari rotasi optik hasil pengamatan dalam *Larutan uji.* Kecuali dinyatakan lain, pengukuran rotasi optik dilakukan pada 589 nm pada 25°. Jika digunakan polarimeter fotoelektrik, maka pengukuran tunggal harus dikoreksi terhadap larutan blangko. Jika digunakan polarimeter visual, harus diambil rata-rata tidak kurang dari 5 kali penetapan, dan koreksi pembacaan dilakukan dengan larutan blangko menggunakan tabung yang sama. Pada larutan ataupun cairan uji, suhu harus dipertahankan dalam rentang 0,5° dari nilai yang ditetapkan. Sel untuk larutan uji dan blangko harus sama. Perlakuan pada tiap sel harus dipertahankan sama pada setiap kali pembacaan. Tempatkan sel sedemikian rupa sehingga cahaya melewatinya dengan arah yang sama setiap saat. Kecuali dinyatakan lain, rotasi jenis dihitung terhadap zat yang dikeringkan menurut *Penetapan Susut Pengeringan <1121>* seperti yang tertera pada monografi atau dihitung terhadap zat anhidrat bila dilakukan *Penetapan Kadar Air <1031>*.

Rotasi optik dari larutan harus ditentukan dalam waktu 30 menit setelah pembuatan. Dalam hal senyawa diketahui mengalami rasemisasi atau mutarotasi, harus diperhatikan untuk membakukan waktu antara penambahan zat terlarut ke dalam pelarut dan penempatan larutan ke dalam tabung polarimeter.

**Sudut Rotasi** (*rotation angular*) Acuan sudut rotasi dalam monografi, kecuali dinyatakan lain, adalah rotasi optik dari cairan yang ditetapkan menggunakan tabung 1,0 dm pada 589 nm dan suhu 25° dan pembacaan dikoreksi dengan menggunakan tabung kosong yang kering.

## PENETAPAN SUSUT PENGERINGAN <1121>

Prosedur ini digunakan untuk penetapan jumlah semua jenis bahan yang mudah menguap dan hilang pada kondisi tertentu. Untuk zat yang diperkirakan mengandung air sebagai satu-satunya bahan mudah menguap, cara yang terdapat pada *Penetapan Kadar Air <1031>* sudah memadai dan dicantumkan dalam masing-masing monografi.

Campur dan timbang saksama zat uji, kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, lakukan penetapan menggunakan 1 hingga 2 g. Apabila zat uji berupa hablur besar, gerus secara cepat hingga ukuran partikel lebih kurang 2 mm. Tara botol timbang dangkal bersumbat kaca yang telah dikeringkan selama 30 menit pada kondisi seperti yang akan digunakan dalam penetapan. Masukkan zat uji ke dalam botol timbang tersebut, tutup dan timbang saksama botol beserta isinya. Perlahan-lahan dengan menggoyang, ratakan zat uji sampai setinggi lebih kurang 5 mm dan dalam hal zat ruahan tidak lebih dari 10 mm. Masukkan ke dalam oven, buka sumbat dan biarkan sumbat ini di dalam oven. Panaskan zat uji pada suhu dan waktu tertentu seperti yang tertera pada monografi. *[Catatan Suhu yang tercantum dalam monografi haruslah dianggap dalam rentang 2 dari angka yang tertulis]* Pada waktu oven dibuka, botol segera ditutup; dan biarkan dalam desikator sampai suhunya mencapai suhu ruang sebelum ditimbang.

Jika zat uji melebur pada suhu lebih rendah dari suhu yang ditetapkan untuk penetapan *Susut Pengeringan,* biarkan botol beserta isinya selama 1 jam hingga 2 jam pada suhu 5° hingga 10° di bawah suhu lebur, kemudian keringkan pada suhu yang telah ditetapkan.

Jika contoh yang diuji berupa kapsul, gunakan sejumlah campuran isi tidak kurang dari 4 kapsul.

Jika contoh yang diuji berupa tablet, gunakan sejumlah serbuk tablet tidak kurang dari 4 tablet yang diserbukhaluskan.

Jika dalam monografi susut pengeringan ditetapkan dengan analisis termogravimetri, gunakan timbangan analitik yang peka.

Jika dalam monografi ditetapkan pengeringan dalam hampa udara di atas zat pengering, gunakan sebuah desikator vakum atau pistol pengering vakum atau alat pengering vakum lain yang sesuai.

Jika pengeringan dilakukan dalam desikator; lakukan penanganan khusus untuk menjamin zat pengering tetap efektif dengan cara menggantinya sesering mungkin.

Jika dalam monografi ditetapkan pemanasan dalam botol bersumbat kapiler dalam hampa udara, gunakan botol atau tabung dengan sumbat kapiler berdiameter 225 ±25 μm dan atur bejana pemanas pada tekanan 5 mmHg atau kurang. Pada akhir pemanasan, biarkan udara kering mengalir ke dalam bejana pemanas, angkat botol bersumbat kapiler, biarkan dingin dalam desikator sebelum ditimbang.

## SPEKTROFOTOMETRI DAN HAMBURAN CAHAYA <1191>

### PENGUKURAN ULTRAVIOLET, CAHAYA TAMPAK, INFRAMERAH, SERAPAN ATOM, FLUORESENSI, TURBIDIMETRI, NEFELOMETRI DAN RAMAN

*Spektrofotometri serapan* merupakan pengukuran suatu interaksi antara radiasi elektromagnetik dan molekul atau atom dari suatu zat kimia. Teknik yang sering digunakan dalam analisis obat meliputi spektroskopi serapan ultraviolet, cahaya tampak, inframerah dan serapan atom. Pengukuran spektrofotometri di dalam daerah cahaya tampak, semula disebut kolorimetri, tetapi istilah kolorimetri lebih tepat digunakan untuk persepsi tentang warna.

*Spektrofotometri fluorosensi* merupakan pengukuran emisi cahaya dari suatu zat kimia selama diberi paparan ultraviolet, cahaya tampak atau radiasi elektromagnetik lain. Umumnya cahaya yang diemisikan oleh larutan yang berfluorosensi mempunyai intensitas maksimum pada panjang gelombang 20-30 nm lebih panjang dari panjang gelombang radiasi eksitasi.

*Hamburan cahaya* meliputi pengukuran cahaya yang dihamburkan akibat tidak homogennya densitas optik submikroskopis dari larutan dan berguna dalam penentuan bobot molekul rata-rata sistem polidispersi dengan bobot molekul dari 1000 sampai beberapa ratus juta. Dua teknik yang sering digunakan dalam analisa obat adalah turbidimetri dan nefelometri.

*Spektroskopi Raman* (hamburan cahaya tidak elastis) merupakan proses hamburan cahaya yang bahan ujinya disinari dengan cahaya monokromatik kuat (biasanya cahaya laser) dan cahaya yang dihamburkan dari contoh tersebut dianalisis pergeseran frekuensinya.

Jangkauan panjang gelombang yang tersedia untuk pengukuran membentang dari panjang gelombang pendek ultraviolet sampai ke inframerah. Untuk mempermudah acuan, daerah spektrum ini dibagi dalam daerah ultraviolet (190 nm hingga 380 nm), daerah cahaya tampak (380 nm hingga 780 nm), daerah inframerah dekat (780 nm hingga 3000 nm) dan daerah inframerah (2,5 m hingga 40 m atau 4000 $cm^{-1}$ hingga 250 $cm^{-1}$).

#### Kegunaan Komparatif Daerah Spektrum

Untuk sebagian besar bahan farmasi, pengukuran spektrum dalam daerah ultraviolet dan cahaya tampak dapat dilakukan dengan ketelitian dan kepekaan yang lebih baik daripada dalam daerah inframerah dekat dan inframerah. Apabila larutan diamati dalam sel 1-cm

dengan kadar lebih kurang 10 g per ml contoh, sering menghasilkan serapan sebesar 0,2 hingga 0,8 di daerah ultraviolet atau cahaya tampak. Di daerah inframerah dan inframerah dekat, diperlukan kadar berturut-turut sebesar 1 mg per ml hingga 10 mg per ml dan 1 mg per ml hingga 100 mg per ml, untuk menghasilkan serapan yang memadai; untuk daerah spektrum ini biasanya dipakai sel dengan panjang 0,01 - 3 mm.

Spektra ultraviolet dan cahaya tampak suatu zat pada umumnya tidak mempunyai derajat spesifikasi yang tinggi. Walaupun demikian, spektrum tersebut sesuai untuk pemeriksaan kuantitatif dan untuk berbagai zat, spektrum tersebut bermanfaat sebagai tambahan untuk identifikasi.

▪Spektroskopi inframerah dekat, makin sering digunakan dalam analisis obat terutama untuk identifikasi cepat dengan jumlah contoh yang banyak dan juga untuk penetapan kadar air.▪

Daerah inframerah dekat terutama sesuai untuk penetapan gugus –OH dan –NH, seperti air dalam alkohol, OH dalam lingkungan amin, alkohol dalam hidrokarbon, dan amina primer dan sekunder dalam lingkungan amin tersier.

Spektrum inframerah bersifat khas untuk suatu senyawa kimia tertentu, dengan pengecualian isomer optik yang mempunyai spektrum identik. Namun polimorfisme kadang-kadang dapat menyebabkan perbedaan dalam spektrum inframerah suatu senyawa tertentu dalam keadaan padat. Seringkali perbedaan kecil dalam struktur menghasilkan perbedaan yang signifikan dalam spektra. Karena banyaknya maksimum yang terdapat dalam spektra serapan inframerah, kadang-kadang dimungkinkan untuk melakukan pengukuran kuantitatif masing-masing komponen dari suatu campuran yang komposisi kualitatifnya diketahui tanpa pemisahan terlebih dahulu.

Spektrum Raman dan spektrum inframerah memberikan data yang serupa, walaupun intensitas spektranya ditentukan oleh sifat molekul yang berlainan. Spektroskopi Raman dan inframerah memperlihatkan kepekaan relatif yang berbeda untuk gugus fungsional yang berbeda, misalnya spektroskopi Raman terutama sensitif terhadap ikatan rangkap CS dan CC, dan beberapa senyawa aromatik lebih mudah diidentifikasikan melalui spektra Raman. Air mempunyai intensitas spektrum serapan inframerah yang sangat tinggi, tetapi spektrum Raman sangat lemah. Oleh sebab itu, air hanya mempunyai daerah inframerah terbatas yang dapat digunakan untuk menguji zat terlarut dalam cairan mengandung air, sedangkan spektrum Raman dari air hampir transparan seluruhnya dan berguna untuk identifikasi zat yang terlarut. Dua keterbatasan utama spektroskopi Raman adalah kadar minimum spesimen yang dapat dideteksi biasanya $10^{-2}$ M hingga $10^{-1}$ M dan cemaran yang terdapat dalam berbagai zat dapat berfluorosensi serta menggangu deteksi sinyal Raman yang terhamburkan.

Pengukuran reflektansi optikal memberikan informasi spektral yang serupa dengan yang diperoleh pada pengukuran transmisi. Oleh karena pengukuran reflektansi hanya memeriksa komposisi permukaan contoh tersebut, kesulitan yang berkaitan dengan ketebalan optik serta sifat hamburan cahaya dari zat tersebut tereliminasi. Dengan demikian, sering kali pengukuran reflektansi dapat dilakukan dengan lebih sederhana pada bahan yang serapannya intensif. Suatu teknik yang biasa digunakan untuk pengukuran reflektansi inframerah dinamakan reflektansi total teratenuasi (RTA), juga dikenal sebagai reflektansi internal ganda (RIG). Dalam teknik RTA, berkas spektrofotometri inframerah dilewatkan melalui bahan jendela inframerah yang sesuai (misal KRS-5, suatu campuran etetik TIBr-TII), yang dipotong pada sudut sedemikian sehingga berkas inframerah memasuki permukaan pertama (depan) jendela, tetapi terefleksi secara total apabila berkas itu jatuh pada permukaan kedua (belakang) (artinya sudut jatuh radiasi pada permukaan yang kedua dari jendela melampaui sudut kritis untuk bahan tersebut). Dengan konstruksi jendela yang tepat, memungkinkan untuk memperoleh banyak refleksi internal dari berkas inframerah sebelum berkas ditransmisikan keluar jendela. Jika contoh ditempatkan melekat erat pada jendela sepanjang sisi yang merefleksi cahaya inframerah secara total, maka intensitas radiasi yang direfleksikan berkurang pada tiap panjang gelombang (frekuensi) yang diserap oleh contoh. Dengan demikian bila dibandingkan dengan pengukuran reflektansi sederhana, teknik RTA menghasilkan spektrum reflektansi yang bertambah intensitasnya sebanyak jumlah reflektansi berkas inframerah dalam jendela. Teknik RTA memberikan kepekaan yang baik, akan tetapi keberulangannya tidak baik dan bukan merupakan teknik kuantitatif yang dapat diandalkan, kecuali bila digunakan baku internal yang dicampurkan dengan baik sekali dengan setiap contoh uji.

*Spektrofotometri fluoresensi* sering kali lebih sensitif daripada spektrofotometri serapan. Dalam pengukuran serapan, transmitan contoh dibandingkan dengan transmisi blangko; dan pada kadar rendah, larutan keduanya memberikan sinyal yang tinggi. Sebaliknya, pada spektrofotometri fluoresensi blangko pelarut memberikan luaran yang rendah, sehingga radiasi latar belakang tidak menggangu penetapan pada kadar rendah menjadi berkurang. Hanya ada sedikit senyawa yang dapat ditetapkan dengan baik pada kadar dibawah $10^{-5}$ M dengan menggunakan serapan cahaya, namun untuk kadar dari $10^{-7}$ M hingga $10^{-8}$ M tidak biasa ditetapkan menggunakan spektrofotometri fluoresensi.

## Teori dan Istilah

Daya dari suatu berkas radiasi akan berkurang sehubungan dengan jarak yang ditempuhnya melalui medium penyerap. Daya tersebut juga akan berkurang sehubungan dengan kadar molekul atau ion yang terserap dalam medium tersebut. Kedua faktor tersebut menentukan proporsi dari kejadian total energi yang timbul. Penurunan daya radiasi monokromatis yang melalui medium penyerap yang homogen dinyatakan

secara kuantitatif oleh Hukum Beer, $\log_{10}(1/T) = A = abc$; istilah tersebut didefinisikan sebagai berikut:

*Serapan* [Simbol: *A*] Logaritma dasar 10 dari kebalikan transmitans (*T*). *[Catatan Istilah yang digunakan sebelumnya meliputi densitas optik; absorbansi dan ekstingsi]*

*Daya serap* [Simbol: *a*] Hasil bagi serapan (*A*) dibagi dengan hasil perkalian kadar yang dinyatakan dalam g per liter zat (*c*) dan panjang sel dalam cm (*b*). *[Catatan Jangan dirancukan dengan indeks serapan; ekstingsi spesifik atau koefisien ekstingsi]*

*Daya serap molar* [Simbol: *c*] Hasil bagi serapan (*A*) dengan hasil perkalian kadar zat, dinyatakan dalam mol per liter, dengan panjang serapan dalam cm. *[Catatan Istilah yang digunakan sebelumnya meliputi indeks serapan molar, koefisien ekstingsi molar dan koefisien serapan molar].*

Untuk sebagian besar sistem yang digunakan dalam spektrofotometri serapan, daya serap suatu zat merupakan konstanta yang tidak tergantung pada intensitas radiasi datang, panjang sel bagian dalam dan kadar, dengan demikian kadar dapat ditetapkan secara fotometri.

Hukum Beer tidak menunjukkan adanya pengaruh suhu, panjang gelombang atau jenis pelarut. Untuk sebagian besar analisis pengaruh variasi suhu yang normal dapat diabaikan.

Penyimpangan dari Hukum Beer dapat disebabkan oleh variabel kimia atau instrumen. Kegagalan Hukum Beer dapat disebabkan oleh perubahan kadar molekul terlarut sebagai akibat penggabungan antar molekul terlarut atau penggabungan antara molekul terlarut dan molekul pelarut, atau disosiasi atau ionisasi. Penyimpangan lain dapat disebabkan oleh pengaruh instrumen seperti radiasi polikromatis, pengaruh lebar celah atau cahaya yang menyimpang.

Bahkan pada suhu tertentu dalam pelarut tertentu, daya serap tidak benar-benar konstan. Walaupun demikian dalam hal contoh hanya mempunyai satu komponen yang menyerap, tidak perlu sistem serapan tersebut memenuhi Hukum Beer untuk digunakan dalam analisa kuantitatif. Kadar yang tidak diketahui dapat diperoleh dengan membandingkan menggunakan suatu kurva baku yang ditetapkan secara eksperimental.

Meskipun dalam pengertian yang eksak, Hukum Beer tidak berlaku dalam spektrofotometri serapan atom karena kurang pastinya panjang sel dan kadar, proses penyerapan yang terjadi dalam nyala api pada kondisi aspirasi yang berulang kembali, pada prinsipnya mengikuti Hukum Beer tersebut. khususnya logaritma negatif dari transmitans atau serapan berbanding lurus dengan koefisien absorpsi, jadi berbanding lurus dengan banyaknya atom yang menyerap. Atas dasar ini, kurva kalibrasi dapat dibuat untuk evaluasi nilai serapan yang tidak diketahui dalam arti kadar zat dalam larutan.

*Spektrum serapan* Suatu penampilan dalam bentuk grafik dari serapan atau fungsi dari serapan terhadap panjang gelombang atau suatu fungsi dari panjang gelombang.

*Transmitan* [Simbol: *T*] Hasil bagi daya radiasi yang ditransmisikan oleh contoh dengan daya radiasi yang jatuh pada contoh tersebut. *[Catatan Istilah yang digunakan sebelumnya termasuk transmitansi dan transmisi].*

*Intensitas fluoresensi* [Simbol: *I*] Suatu pernyataan empiris dari aktivitas fluoresensi, biasanya diberikan dalam unit berubah-ubah yang sebanding dengan respon detektor. *Spektrum emisi fluoresensi* merupakan suatu penyajian grafik dari distribusi spektrum radiasi yang diemisikan oleh suatu zat yang diaktifkan, yang menunjukkan intensitas radiasi yang diemisikan sebagai ordinat dan panjang gelombang sebagai absis. *Spektrum eksitasi fluoresensi* merupakan penyajian grafik dari spektrum aktivasi yang menunjukkan intensitas radiasi yang diemisikan oleh zat yang diaktifkan sebagai ordinat dan panjang gelombang radiasi yang mengaktifkan sebagai absis. Seperti dalam spektrofotometri serapan, daerah penting spektrum elektromagnetik yang dicakup oleh fluoresensi senyawa organik adalah daerah ultraviolet, cahaya tampak, dan inframerah dekat, yaitu daerah dari 250 nm hingga 800 nm. Setelah molekul menyerap radiasi, energi dapat hilang sebagai panas atau dibebaskan dalam bentuk radiasi dengan panjang gelombang yang sama atau lebih panjang dari radiasi yang diserap. Baik serapan maupun emisi radiasi keduanya disebabkan oleh transisi elektron diantara tingkat energi atau orbital yang berbeda dari molekul. Terdapat penundaan waktu antara serapan dan emisi cahaya; interval waktu ini, yang menyatakan panjangnya waktu keadaan tereksitasi tersebut berlangsung, telah diukur lebih kurang $10^{-9}$ detik hingga $10^{-8}$ detik untuk sebagian besar larutan organik yang berflouresensi. Umur fluoresensi yang pendek tersebut membedakan tipe luminesensi dari fosforesensi yang umurnya panjang, dari $10^{-3}$ detik sampai beberapa menit.

*Turbidansi* [Simbol: *S*] Efek hamburan cahaya dari partikel yang tersuspensi. Jumlah zat yang tersuspensi dapat diukur dengan mengamati cahaya yang ditransmisikan (turbidimetri) atau yang dihamburkan (nefelometri).

*Turbiditas* [Simbol: $\tau$] Pada pengukuran hamburan cahaya, turbiditas merupakan ukuran bagi berkurangnya intensitas berkas datang per unit panjang suatu suspensi tertentu.

*Aktivitas hamburan Raman* Sifat molekul (dalam unit $cm^4$ per g) yang menentukan intensitas pita Raman yang diamati untuk suatu contoh berorientasi acak. Aktivitas hamburan ditentukan dari derivatif kemampuan polarisasi molekul terhadap gerak molekul yang menimbulkan pita pergeseran Raman. Pada umumnya, intensitas pita Raman berbanding lurus dengan kadar analit.

## PENGGUNAAN BAKU PEMBANDING

Dengan beberapa pengecualian, pengujian dan penetapan kadar secara spektrofotometri pada Farmakope memerlukan *Baku Pembanding FI*. Hal ini

untuk memastikan bahwa pengukuran dilakukan pada kondisi yang sama untuk bahan uji dan zat pembanding. Kondisi tersebut mencakup penetapan panjang gelombang, pengaturan lebar celah, penempatan sel dan koreksi sel serta aras transmitannya. Perlu dicatat bahwa sel yang menunjukkan transmitan yang identik pada panjang gelombang tertentu dapat sangat berbeda transmitansinya pada panjang gelombang yang lain. Harus ditetapkan dan dilakukan koreksi sel yang tepat apabila diperlukan.

Pernyataan "sediaan yang serupa" dan "larutan yang serupa" seperti yang digunakan dalam pengujian dan penetapan kadar secara spektrofotometri, menunjukkan bahwa bahan pembanding tersebut adalah *Baku Pembanding FI*, yang disiapkan dan diamati dengan cara yang praktis sama dengan yang digunakan untuk bahan uji. Biasanya dalam membuat larutan Baku Pembanding yang ditentukan, larutan disiapkan dengan kadar lebih kurang 10%, dan serapan jenis dihitung berdasarkan jumlah tepat yang ditimbang; jika tidak digunakan bahan Baku Pembanding yang telah dikeringkan sebelumnya, serapan jenis dihitung terhadap zat anhidrat.

Pernyataan "tetapkan secara bersamaan" dan "ukur bersamaan" seperti yang digunakan dalam pengujian dan penetapan kadar secara spektrofotometri, memberikan petunjuk bahwa serapan larutan uji dan larutan pembanding, yang ditetapkan terhadap blangko, harus diukur berturut-turut dengan segera.

## Peralatan

Tersedia beberapa jenis spektrofotometer. Umumnya jenis spektrofotometer melewatkan energi radiasi monokromatis ke contoh dalam bentuk yang sesuai, dan mengukur intensitas dari fraksi yang di transmisi, kecuali pada spektrofotometer IR. Spektrofotometer Fouirer Transform Infrared (FTIR) menggunakan teknik interferometri dimana radiasi polikromatis melewati analit ke dalam detektor berdasarkan intensitas dan waktu. Spektrofotometer UV, cahaya tampak dan IR dispersif terdiri dari sumber energi, alat dispersi (misal prisma atau grating), celah untuk seleksi pita panjang gelombang, sel atau wadah untuk zat uji, detektor energi radiasi, dilengkapi dengan amplifier dan alat pengukur. Pada spektrofotometer "*dioda array*", energi dari sumber melewati bahan uji dan kemudian didispersikan melalui grating ke dalam beberapa ratus dioda peka cahaya yang masing-masing membentuk sinyal foton pada rentang panjang gelombang yang kecil, sinyal tersebut kemudian dikomputerisasi dengan cepat pada rentang terpilih yang mempresentasikan spektrum lengkap. Sistem FTIR menggunakan interferometer menggantikan alat dispersi dan komputer digital untuk memproses data spektra. Beberapa instrumen dioperasikan secara manual, sedangkan yang lainnya dioperasikan secara otomatis dan perekaman berkesinambungan. Alat yang digabungkan dengan komputer digital mempunyai kemampuan untuk menambah dan menyimpan spektra menampilkan perbandingan spektra, dan menunjukkan perbedaan dengan spektroskopi (dicapai menggunakan metode pengurangan absorbansi digital).

Alat–alat tersebut dapat digunakan pada daerah spektrum cahaya tampak; cahaya tampak dan ultraviolet (UV); cahaya tampak, UV dan inframerah (IR) dekat; dan pada daerah spektrum IR. Pemilihan jenis analisis spektrofotometri dan alat yang digunakan tergantung pada berbagai faktor seperti komposisi dan jumlah bahan uji yang tersedia, tingkat akurasi, sensitivitas, dan selektifitas yang dikehendaki dan perlakuan terhadap bahan uji.

Alat yang digunakan pada spektrofotometer serapan atom mempunyai beberapa kemampuan khusus. Untuk tiap elemen yang ditetapkan, harus dipilih sumber yang spesifik untuk mengemisikan garis spektra yang diserap. Sumber biasanya adalah lampu "*hollow-cathode*", suatu katoda yang dirancang untuk mengemisikan radiasi yang dikehendaki pada kondisi tereksitasi. Saat radiasi diserap oleh elemen bahan uji, biasanya pada panjang gelombang yang sama dengan garis emisinya, elemen pada lampu "*hollow-cathode*" sama dengan elemen yang ditetapkan. Alat dilengkapi dengan aspirator untuk membawa bahan uji ke dalam nyala, yang biasanya dihasilkan dari udara-asetilen, udara-hidrogen atau untuk kondisi refraktori, nitrogen oksida-asetilen. Nyala berpengaruh pada pemanasan bejana uji. Detektor digunakan untuk membaca sinyal dari bejana uji. Gangguan radiasi dari nyala selama pembakaran dapat ditiadakan dengan penggunaan sinyal yang terputus-putus dari lampu sumber pada frekuensi yang ditentukan. Detektor harus berada pada frekuensi alternatif supaya sinyal langsung yang berasal dari nyala diabaikan. Sistem deteksi, hanya membaca perubahan sinyal dari sumber "*hollow-cathode*", yang berbanding lurus dengan jumlah atom yang ditetapkan dari bahan uji. Untuk kebutuhan pemeriksaan obat, dipersyaratkan alat yang dapat membaca unit serapan secara langsung. Alat yang membaca persen transmisi, persen serapan atau kadar dapat digunakan jika rumus perhitungan yang tertera pada masing-masing monografi disesuaikan sehingga memberikan hasil kuantitatif. Persen serapan atau persen transmitans diubah menjadi serapan, A, dengan rumus sebagai berikut:

$$A = 2 - \log_{10} (100 - \%\ \text{serapan})$$

atau

$$A = 2 - \log_{10} (\%\ \text{transmitans})$$

Tergantung tipe alat yang digunakan, alat pembaca dapat berupa alat pengukur, penghitung digital, perekam atau pencetak. Alat cahaya tunggal atau cahaya ganda yang tersedia di pasaran keduanya dapat digunakan.

Pengukuran intensitas fluorosensi dapat dilakukan dengan suatu filter fluorometer sederhana. Alat semacam itu terdiri dari sumber radiasi; filter primer, bejana uji, filter sekunder dan sistem deteksi fluorosensi. Pada beberapa fluorometer, detektor ditempatkan di atas sebuah sumbu yang membentuk sudut 90° dengan berkas eksitasi. Geometri sudut siku ini memungkinkan radiasi eksitasi menembus bahan uji tanpa mengkontaminasi sinyal luaran yang diterima oleh detektor fluorosensi. Akan tetapi tidak dapat dihindarkan detektor menerima sejumlah radiasi eksitasi sebagai akibat sifat menghamburkan yang ada pada larutan itu sendiri atau adanya debu atau padatan lainnya. Filter digunakan untuk menghilangkan sisa hamburan tersebut. Filter utama menyeleksi radiasi dengan panjang gelombang pendek yang sanggup mengeksitasi contoh uji, sedangkan filter kedua biasanya merupakan suatu filter yang lebih halus sehingga melewatkan fluoresensi dengan panjang gelombang yang lebih panjang tetapi menahan hamburan eksitasi.

Pada umumnya fluorometer menggunakan tabung-tabung pengganda cahaya sebagai detektor, tersedia banyak tipe dan masing-masing mempunyai sifat khusus yaitu daerah spektra dengan kepekaan maksimum, keuntungan dan "*noise*" elektrik. Cahaya yang diteruskan diperkuat dan dibaca pada sebuah alat pengukur atau rekorder.

*Spektrofluorometer* dibedakan dengan filter fluorometer, dalam hal penyaring diganti dengan monokromator dari tipe prisma atau *gratting*. Untuk penggunaan analisis, spektrofluorometer lebih unggul dari filter fluorometer dalam selektivitas, fleksibilitas dan kemudahan panjang gelombang, dalam hal yang sama spektrofotometer lebih unggul dari filter fotometer.

Banyak tersedia sumber radiasi, lampu merkuri relatif stabil dan memancarkan energi terutama pada panjang gelombang terpisah. Lampu tungsten memberikan energi terus menerus pada daerah cahaya tampak. Lampu xenon bertekanan tinggi sering digunakan pada spektrofluorometer karena merupakan sumber dengan intensitas tinggi yang dapat mengemisikan energi secara terus-menerus dari ultraviolet sampai inframerah.

Pada spektrofluorometer, monokromator dilengkapi dengan celah. Celah yang sempit menghasilkan resolusi tinggi dan kemurnian spektra, sedangkan celah yang besar mengorbankan hal tersebut untuk kepekaan yang tinggi. Pemilihan ukuran celah didasarkan pemisahan antara panjang gelombang eksitasi dan emisi, begitu juga tingkat kepekaan yang dibutuhkan.

Sel contoh yang digunakan pada pengukuran fluorosensi berupa tabung bulat atau persegi panjang sama seperti pada penggunaan spektrofotometri serapan, kecuali keempat sisi vertikalnya dipoles. Ukuran bahan uji biasanya 2 hingga 3 ml, tetapi beberapa alat dapat menggunakan sel kecil dengan volume 100 hingga 300 l atau dengan pemegang pipa kapiler yang dapat menampung jumlah lebih kecil bahan uji.

Alat hamburan cahaya yang tersedia umumnya terdiri dari lampu merkuri, dengan penyaring untuk cahaya hijau atau biru kuat, sebuah alat pengatur paparan cahaya, seperangkat penyaring netral yang sudah diketahui transmitannya, dan pengganda cahaya yang peka yang ditempatkan pada lengan yang dapat mengitari sel larutan dan dapat diatur pada suatu sudut dari -135° hingga 0° hingga +135° oleh sebuah piringan di luar kotak penyimpanan yang kedap cahaya. Sel larutan bentuknya bermacam-macam, misalnya persegi untuk mengukur hamburan 90°; semioktagonal untuk hamburan 45°, 90° dan 135°, dan silindris untuk hamburan pada semua sudut. Oleh karena penetapan bobot molekul memerlukan pengukuran secara tepat perbedaan indeks refraksi diantara larutan dan pelarut $[(n-n_0)/c]$, maka diperlukan alat kedua, yaitu sebuah refraktometer diferensial, untuk mengukur perbedaan yang kecil tersebut.

Spektrometer Raman terdiri dari komponen utama sebagai berikut: sumber cahaya radiasi monokromatis (berbagai sinar laser); optik untuk mengumpulkan hamburan cahaya pada bahan uji; monokromator ganda untuk mendispersikan hamburan cahaya dan menghilangkan frekuensi lain yang sering terjadi; sistem penguatan dan detektor cahaya yang sesuai. Pengukuran Raman itu sederhana untuk sebagian besar bahan uji yang diukur langsung dalam kapiler penetapan titik lebur. Karena sumber laser dapat difokuskan secara tajam, hanya dibutuhkan beberapa mikroliter bahan uji.

## Prosedur

### Spektrofotometri Serapan

Petunjuk operasional terperinci dari spektrofotometer diberikan oleh produsen. Untuk mendapatkan hasil yang absah, pelaksana pengujian harus memahami keterbatasan, sumber kesalahan potensial dan variasi alat. Petunjuk penggunaan untuk pemeliharaan, pembersihan, dan kalibrasi alat serta teknik penanganan sel serapan harus diikuti sesuai petunjuk operasional. Hal-hal berikut ini penting untuk diperhatikan.

Periksa instrumen untuk ketepatan kalibrasi. Jika digunakan sumber radiasi yang berkesinambungan, harus diperhatikan panjang gelombang dan skala fotometriknya; jika digunakan sumber garis spektra, yang harus diperiksa hanya skala fotometrik. Sejumlah sumber energi radiasi yang mempunyai garis spektra yang sesuai intensitasnya, mempunyai ruang yang cukup pada rentang spektra yang dipilih. Sumber spektra kalibrasi tunggal untuk UV dan cahaya tampak yang terbaik adalah lampu merkuri-kuarsa, menggunakan panjang gelombang 253,7; 302,25; 313,16; 334,15; 365,48; 404,66 dan 435,83 nm. Merkuri-kaca juga digunakan pada panjang gelombang diatas 300 nm. Panjang gelombang 486,13 dan 656,28 nm dari lampu hidrogen dapat juga digunakan untuk

kalibrasi ketepatan panjang gelombang. Skala panjang gelombang dapat dikalibrasi dengan filter kaca yang sesuai, yang digunakan pada pita serapan daerah UV dan cahaya tampak. Kaca baku yang mengandung didimium (campuran praseodimium dan neodimium) banyak digunakan meskipun kaca yang mengandung holmium lebih baik. Larutan baku holmium oksida telah menggantikan penggunaan kaca holmium. Skala panjang gelombang spektrofotometer IR dekat dan IR diperiksa menggunakan pita serapan dari film polistiren, karbondioksida, uap air atau gas amonia.

Untuk memeriksa skala fotometrik dapat digunakan, sejumlah filter kaca anorganik baku maupun larutan baku yang diketahui transmitannya seperti kalium bikromat.

Pengukuran serapan kuantitatif biasanya menggunakan larutan zat pada sel wadah cairan. Karena pelarut dan jendela sel keduanya menyerap cahaya, harus dilakukan koreksi pada pengukuran serapan. Sepasang sel untuk spektrofotometer UV dan cahaya tampak yang tidak memerlukan sel koreksi, tersedia di pasaran. Pada spektrofotometer IR, koreksi untuk perbedaan sel harus dilakukan. Pada beberapa kasus, sepasang sel diisi dengan pelarut yang dipilih dan ditentukan perbedaan serapannya pada panjang gelombang yang dipilih. Sel yang digunakan untuk larutan uji adalah yang menunjukkan serapan lebih besar dan pengukuran serapan harus dikoreksi dengan mengurangkan perbedaan serapan sel.

Pada penggunaan sistem FTIR yang terkomputerisasi koreksi tidak diperlukan karena dapat digunakan sel yang sama untuk larutan blangko dan larutan uji. Tetapi, harus dipastikan bahwa transmisi sel konstan.

Perbandingan contoh uji dengan baku pembanding menggunakan puncak serapan spektra sangat baik untuk zat yang dikehendaki. Penetapan kadar menggunakan spektrofotometri biasanya menggunakan panjang gelombang untuk puncak serapan spektra bahan uji. Spektrofotometer yang berbeda menunjukkan perbedaan yang kecil pada puncak panjang gelombang yang nyata. Untuk hasil yang baik membutuhkan pembanding pada panjang gelombang serapan maksimum. Jika perbedaan lebih dari ± 1 nm dari panjang gelombang yang tertera pada masing-masing monografi, merupakan indikasi perlunya dilakukan rekalibrasi.

## Larutan Uji

Untuk penetapan menggunakan spektrofotometer UV atau cahaya tampak, umumnya bahan uji dilarutkan dalam suatu pelarut. Jika tidak dinyatakan lain dalam monografi, penetapan dilakukan pada suhu ruang menggunakan panjang lintasan 1 cm. Sebagian besar pelarut sesuai untuk rentang ini, termasuk air, alkohol, kloroform, hidrokarbon rantai pendek, eter dan larutan encer dari asam dan basa kuat. Harus diperhatikan agar pelarut yang digunakan bebas dari cemaran yang memberikan serapan pada daerah spektra yang digunakan. Sebagai pelarut biasanya disarankan menggunakan pelarut metanol atau alkohol bebas air, atau alkohol yang didenaturasi dengan penambahan metanol tetapi tidak mengandung benzen atau cemaran pengganggu lainnya. Pelarut kualitas spektrofotometri, terjamin bebas cemaran tersedia dipasaran dari berbagai produsen. Beberapa pelarut organik pro analisa lain mungkin mengandung sesepora cemaran yang mempunyai serapan kuat pada daerah UV. Lot baru dari pelarut ini harus diperiksa transparansinya, dan penggunaan lot yang sama dari pelarut tersebut untuk penyiapan larutan uji dan larutan baku serta blangko harus dilakukan secara hati-hati.

Tidak ada pelarut dengan ketebalan yang cukup transparan secara sempurna pada semua daerah spektra IR dekat dan spektra IR. Karbon tetraklorida (ketebalan 5 mm) praktis transparan hingga 6 μm (1666 $cm^{-1}$). Karbon disulfida (ketebalan 1 mm) yang mempunyai serapan kuat sesuai sebagai pelarut hingga 40 μm (250 $cm^{-1}$) kecuali pada daerah 4,2-5,0 μm (2381-2000 $cm^{-1}$) dan 5,5-7,5 μm (1819-1333 $cm^{-1}$). Pelarut lain mempunyai daerah transparan yang relatif sempit. Untuk spektrofotometri IR, penambahan kualifikasi untuk pelarut yang sesuai harus tidak memberikan pengaruh pada zat, biasanya digunakan natrium klorida sebagai sel. Bahan uji disiapkan dengan mendispersikan serbuk halus zat padat bahan uji dalam minyak mineral atau dengan mencampur homogen sebelumnya dengan garam halida alkali yang telah dikeringkan sebelumnya (biasanya digunakan kalium bromida). Campuran dengan garam halida alkali ditetapkan langsung atau dengan cakram atau pelet transparan dengan cara mengempa campuran pada cetakan. Kondisi pengeringan untuk kalium bromida adalah 105° dengan vakum selama 12 jam, walaupun tersedia kalium bromida yang tidak membutuhkan pengeringan. Mikroskopi inframerah atau dispersi minyak mineral lebih disukai jika jumlah halida alkali tidak sebanding dengan bahan uji. Bahan uji untuk mikroskopi inframerah disiapkan dengan ketipisan yang tepat dan untuk dispersi dalam minyak mineral bahan uji disuspensikan sebagai lapisan tipis. Untuk spektrometri Raman, banyak pelarut yang sesuai dan sel kaca bahan uji yang normal (tidak berfluoresensi) dapat digunakan. Daerah spektra IR elektromagnetik 0,8-400 μm. Daerah IR dekat umumnya 800-2500 μm (0,8-2,5 μm); daerah IR tengah umumnya 2,5-25 μm (4000-400 $cm^{-1}$) dan daerah IR jauh umumnya 25-400 μm. Jika tidak dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, daerah 3800-650 $cm^{-1}$ (2,6-15 μm) digunakan untuk memastikan pemenuhan spesifikasi monografi serapan IR.

Jika nilai bilangan gelombang IR diberikan pada masing-masing monografi, huruf *s*, *m*, *w* menunjukkan berturut-turut serapan kuat, serapan sedang dan serapan lemah, *sh* adalah pundak, *bd* adalah pita dan *v* adalah sangat. Nilai bervariasi dari 0,1 μm atau 10 $cm^{-1}$, tergantung pada jenis alat yang digunakan. Polimorfisme memberikan peningkatan variasi pada

spektra IR dari sejumlah senyawa dalam bentuk padat. Pada pengujian dengan serapan IR, jika terdapat perbedaan antara spektra IR dari analit dengan baku, larutkan sejumlah bagian yang sama bahan uji dan baku ke dalam sejumlah volume yang sama pelarut yang sesuai, uapkan larutan sampai kering pada wadah yang serupa dengan kondisi yang identik, dan ulangi pengujian menggunakan residu yang diperoleh.

Spektroskopi IR dekat saat ini sangat disukai karena analisis yang mudah. Sampel dianalisis dalam bentuk serbuk menggunakan cara reflektans dengan sedikit atau tanpa persiapan. Pemenuhan spesifikasi laboratorium dapat ditentukan dengan membandingkan spektra menggunakan spektra sebelumnya yang diperoleh dari baku pembanding. Beberapa bahan obat menunjukkan daya serap yang rendah pada daerah spektra ini, yang dapat menimbulkan radiasi IR dekat yang berpenetrasi ke dalam contoh lebih dalam dari pada radiasi ultraviolet, cahaya tampak dan IR. Spektrofotometri IR dekat dapat digunakan untuk mengamati modifikasi matriks, dan dengan kalibrasi yang baik dapat digunakan untuk analisis kuantitatif.

Pada spektrofotometri serapan atom, sifat pelarut dan konsentrasi zat padat harus menjadi pertimbangan khusus. Pelarut yang ideal adalah pelarut yang memberi gangguan minimal, baik pada serapan maupun emisi dan menghasilkan atom netral pada nyala. Jika terdapat perbedaan yang signifikan antara tegangan permukaan atau viskositas dari larutan uji dan larutan baku, larutan diaspirasi atau diatomisasi pada kecepatan yang berbeda, yang menghasilkan perbedaan sinyal yang signifikan. Konsentrasi asam dari larutan juga berpengaruh pada proses penyerapan. Dengan demikian pelarut yang digunakan pada penyiapan bahan uji dan baku harus sama atau sedapat mungkin serupa, dan larutan yang dihasilkan harus dapat dengan mudah diaspirasi melalui tabung bahan uji dari aspirator pembakar. Karena zat tidak larut akan meningkatkan gangguan, maka kandungan total zat padat tidak larut dalam larutan sedapat mungkin di bawah 2%.

## Perhitungan

Penggunaan spektrofotometri serapan dalam penetapan kadar dan pengujian secara umum mempersyaratkan penggunaan baku pembanding. Beberapa pengukuran, terutama pada penetapan kadar, rumus yang ada digunakan untuk menghitung hasil yang diinginkan. Bilangan konstanta biasanya termasuk dalam rumus. Penurunan rumus berikut menunjukkan pendekatan logika pada penetapan konstanta yang terdapat pada rumus penetapan kadar yang tertera pada beberapa monografi.

Hubungan hukum Beer absah untuk larutan baku (*S*) dan larutan uji (*U*)

1. $A_U = abC_U$

2. $A_S = abC_S$

$A_S$ adalah serapan larutan baku, $C_S$ adalah kadar larutan baku, $A_U$ adalah serapan larutan uji dan $C_U$ adalah kadar larutan uji. Jika $C_S$ dan $C_U$ ditunjukkan dengan unit yang sama dan serapan dari kedua larutan diukur menggunakan pasangan sel dengan dimensi yang sama; daya serap, *a* dan ketebalan sel, *b*, sama, maka kedua rumus dapat digabung, untuk menetapkan $C_U$

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

Jika jumlah bahan uji bentuk padat yang dianalisis dinyatakan dalam mg ($W_U$), volume dinyatakan dalam liter ($V_U$), maka kadar adalah mg per liter ($C_U$). Enceran larutan yang digunakan untuk pengukuran serapan, biasanya dinyatakan dalam g per ml ($C_U$) Petunjuk pengenceran diberikan pada penetapan kadar masing – masing monografi

$$W_U = V_U C_U$$

Bentuk rumus yang ditunjukkan pada penetapan kadar dalam monografi zat padat dapat diturunkan dengan mengganti $C_U$ pada rumus (3) ke dalam rumus (4). Selanjutnya penggunaan rumus (4) dengan mempertimbangkan keperluan konversi unit untuk mencapai persamaan pada rumus (5), memungkinkan dilakukan perhitungan faktor konstan ($V_U$) yang terlihat dalam rumus akhir

$$W_U = V_U C_S\left(\frac{A_U}{A_S}\right)$$

Penurunan rumus yang sama digunakan pada rumus yang tertera dalam masing – masing monografi untuk zat cair dengan penetapan kadar menggunakan spektrofotometri serapan. Untuk sediaan cair, hasil perhitungan umumnya dinyatakan dalam jumlah mg bahan obat tiap ml sediaan. Jadi perlu untuk memasukkan dalam rumus tambahan persyaratan volume (V) dalam ml larutan uji yang digunakan.

Penetapan kadar pada daerah cahaya tampak biasanya digunakan untuk membandingkan kesesuaian serapan *Larutan uji* dengan *Larutan baku* yang mengandung *Baku Pembanding FI* dalam jumlah lebih kurang sama. Pada keadaan tertentu, diperbolehkan tidak menggunakan baku pembanding. Hal ini dapat dilakukan jika penetapan kadar dengan spektrofotometri digunakan untuk analisis rutin dan tersedia kurva baku, yang dibuat dari *Baku Pembanding FI* dan penetapan kadar memenuhi hukum Beer dalam rentang antara lebih kurang 75- 125% kadar akhir yang digunakan untuk penetapan kadar. Dalam hal ini, serapan yang didapat pada penetapan kadar dapat diinterpolasikan pada kurva baku dan hasil penetapan kadar dihitung dari kurva baku.

Kurva baku harus selalu dikonfirmasi secara teratur, dan selalu dibuat baru pada penggunaan pereaksi

dengan lot baru atau spektrofotometer baru.

Penetapan kadar secara spektrofotometri lebih baik dilakukan dengan penyiapan langsung dan menggunakan kurva baku. Jika penetapan kadar dilakukan tidak rutin, jangan gunakan kurva baku tetapi menggunakan perbandingan langsung dengan baku pembanding yang jumlahnya lebih kurang sama dengan bahan uji dan diperlakukan sama.

### Spektrofotometri Fluoresensi

Pengukuran dengan fluoresensi merupakan teknik analisis yang berguna. Fluoresensi adalah emisi cahaya dari senyawa dalam keadaan tereksitasi yang dicapai dengan menyerap energi radiasi. Senyawa disebut fluoresen jika dapat berfluoresensi. Beberapa senyawa dapat ditetapkan dengan prosedur fluoresensi inheren atau dengan membuat derivat fluoresensi yang sesuai.

Bahan uji yang disiapkan untuk spektrofotometri fluoresensi biasanya mempunyai kadar sepersepuluh hingga seperseratus dari yang digunakan pada spektrofotometri serapan, dengan alasan berikut. Pada penggunaan analitik, sebaiknya fluoresensi berbanding lurus dengan kadar; tetapi jika kadar bahan uji terlalu pekat, bagian yang signifikan pada cahaya yang datang diserap oleh bahan uji dekat permukaan sel, dan cahaya yang menuju pusat dapat tereduksi. Pada kondisi ini, bahan uji dapat bertindak sebagai "filter". Spektrofotometri fluoresensi merupakan teknik dengan sensitivitas tinggi, dan kadar yang sering digunakan antara $10^{-5}$ - $10^{-7}$ M. Dalam setiap analisis perlu dibuat kurva kerja antara intensitas fluoresensi terhadap kadar untuk membuat hubungan yang linier. Lakukan koreksi menggunakan larutan blangko pada semua pengukuran.

Pengukuran fluoresensi sensitif terhadap adanya debu dan partikel padat lain pada bahan uji. Beberapa pengotor mengurangi intensitas cahaya eksitasi atau memberikan kesalahan pembacaan yang lebih tinggi karena terjadi refleksi ganda pada sel bahan uji. Sebaiknya partikel padat dihilangkan dengan sentrifugasi; dapat juga dilakukan penyaringan, tetapi beberapa kertas saring mengandung cemaran yang berfluoresensi.

Pengaturan suhu sering menjadi penting pada spektrofotometri fluoresensi. Untuk beberapa senyawa, efisiensi fluoresensi dapat berkurang sebesar 1 - 2% tiap derajat peningkatan suhu. Pada keadaan ini, jika presisi maksimum diinginkan, diperlukan pengendalian suhu pada sel bahan uji. Untuk analisis rutin, cukup dengan membuat pengukuran yang cukup cepat sehingga bahan uji tidak mengalami peningkatan suhu karena paparan sumber cahaya. Beberapa senyawa fluoresensi sensitif terhadap cahaya. Paparan pada fluorometer, menyebabkan senyawa tersebut mengalami foto degradasi menjadi produk yang lebih atau kurang berfluoresen. Efek tersebut dapat dideteksi dengan mengamati respons detektor dalam hubungan dengan waktu, dan dapat dikurangi dengan atenuasi sumber cahaya dengan penyaring atau tabir.

Perubahan pelarut dapat dengan jelas mempengaruhi intensitas dan distribusi spektra fluoresensi. Tidak dianjurkan untuk mengganti spesifikasi pelarut yang telah ditetapkan pada metoda tanpa penelitian pendahuluan. Beberapa senyawa berfluoresensi dalam pelarut organik tetapi tidak berfluoresensi dalam air; sehingga beberapa pelarut harus dicoba untuk mengetahui senyawa berfluoresensi atau tidak dalam pelarut tersebut sebelum diputuskan untuk digunakan. Pada beberapa pelarut organik, intensitas fluoresensi meningkat dengan berkurangnya oksigen terlarut, yang mempunyai efek pemadaman yang kuat. Oksigen dihilangkan dengan mengalirkan gas iner seperti nitrogen atau helium pada bahan uji. Perbandingan intensitas fluoresensi bahan uji dengan intensitas fluoresensi zat baku yang diperoleh pada pengaturan alat yang sama memberikan ukuran semikuantitatif bagi kekuatan fluoresensi. Sering kali sebagai baku pembanding digunakan larutan *kuinin* dalam *asam sulfat 0,1 N* atau fluoresein dalam *natrium hidroksida 0,1 N* dengan kadar tertentu.

### Hamburan Cahaya

Kekeruhan dapat diukur dengan filter fotometer fotoelektrik standar atau spektrofotometer, lebih disukai dengan iluminasi di daerah biru dari spektrum. Pengukuran nefelometri memerlukan alat dengan fotosel yang ditempatkan sedemikian hingga dapat menerima cahaya yang dihamburkan, bukan cahaya yang ditransmisikan; geometri ini juga digunakan dalam fluorometer, sehingga pada umumnya dengan memilih penyaring yang sesuai, fluorometer dapat dipakai sebagai nefelometer. Rasio turbidimeter mengkombinasikan teknologi nefelometri 90° dan turbidimetri: berisi fotosel yang menerima dan mengukur hamburan cahaya pada sudut 90° dari contoh, sama baiknya menerima dan mengukur hamburan cahaya yang diteruskan di depan contoh; juga mengukur cahaya yang ditransmisikan secara langsung melalui contoh. Linieritas dicapai dengan menghitung perbandingan pengukuran hamburan cahaya sudut 90° terhadap jumlah pengukuran hamburan cahaya sebelumnya dan pengukuran cahaya yang ditransmisikan. Keuntungan menggunakan sistem rasio turbidimetri adalah pengukuran cahaya yang menyimpang dapat diabaikan.

Dalam praktek, disarankan agar dipastikan bahwa terjadinya pengendapan partikel yang diukur dapat diabaikan. Hal ini biasanya dilakukan dengan memasukkan suatu koloida pelindung ke dalam medium cairan suspensi. Hal ini penting sehingga hasil diinterpretasikan dengan cara membandingkan pembacaan tersebut dengan pembacaan yang diperoleh dari bahan tersuspensi yang diketahui kadarnya, pada kondisi yang tepat sama.

Turbidimetri atau nefelometri dapat digunakan

untuk mengukur endapan yang terbentuk karena interaksi larutan pereaksi yang sangat encer atau bahan partikulat lainnya, seperti suspensi sel bakteri. Untuk memperoleh hasil yang konsisten, semua variabel harus dikontrol dengan teliti. Apabila kontrol semacam itu dimungkinkan, suspensi yang sangat encer dapat diukur.

Bahan uji mudah larut dilarutkan dalam pelarut dengan berbagai kadar berbeda yang diketahui secara tepat. Pilihan kadar tergantung pada bobot molekul dari zat terlarut dan berkisar dari 1% untuk bobot molekul 10.000 hingga 0,01% untuk bobot molekul 1.000.000. Setiap larutan harus dibersihkan dengan sangat teliti sebelum pengukuran dengan cara penyaringan berulang-ulang melalui penyaring halus. Sebuah partikel debu dalam larutan dapat melemahkan intensitas cahaya terhambur yang diukur. Kriteria untuk larutan yang jernih adalah telah mencapai perbandingan intensitas hamburan minimum pada 45°/135°.

Kekeruhan dan indeks refraksi larutan dapat diukur. Dari persamaan umum hamburan cahaya 90°, dibuat grafik HC/ terhadap C dan diekstrapolasikan sampai pengenceran tak terhingga dan bobot molekul rata-rata, *M*, dihitung dari titik perpotongan $1/M$.

### Perbandingan Visual

Jika diperlukan perbandingan warna dan kekeruhan tabung yang digunakan harus sedapat mungkin sama untuk diameter dalam dan hal lain yang berkaitan. Untuk perbandingan warna, tabung harus dapat dilihat dari atas, dengan latar belakang putih, dan sumber cahaya berasal dari dasar tabung. Untuk perbandingan kekeruhan, tabung harus dapat dilihat secara horisontal, dengan latar belakang gelap dan sumber cahaya langsung dari sisi tabung.

Pada penetapan uji batas yang menggunakan perbandingan warna dalam dua wadah yang serupa (sepasang tabung pembanding–warna ), gunakan alat yang sesuai daripada menggunakan, mata.

# PEREAKSI

# PEREAKSI

## Tambahan Pereaksi

**Asam isonikotinat P** $C_6H_5NO_2$; BM 123,11. Gunakan pereaksi dengan mutu yang sesuai.

**Asam (1,2 sikloheksilendinitrilo)tetra asetat P** *(asam trans-1,2-diaminosikloheksa-N,N,N',N'- tetra asetat)*, $C_{14}H_{22}N_2O_8.H_2O$; BM 364,35. Gunakan pereaksi pro analisis.

**Dibutilamin P** $C_8H_{19}N$; BM 129,24. Cairan tak berwarna.
*Penetapan kadar* Lakukan penetapan kadar secara *Kromatografi gas* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, gas pembawa helium, menggunakan kolom kapiler 0,25 mm x 30 m yang disalut dengan 1 µm $G_2$, suhu injektor 200°, suhu detektor 300° dan suhu kolom 100° yang diprogram kenaikan suhu 10° per menit hingga 200°. Suntikkan sejumlah volume ke dalam kromatograf. Respons puncak $C_8H_{19}N$ tidak kurang dari 99% dari semua respons puncak.
*Indeks bias <1001>* antara 1,415 dan 1,419.

**Fenoksibenzamin hidroklorida P** *[N-(2-kloroetil)-N-(1-metil-2-fenoksietil) benzilamin hidroklorida]* $C_{18}H_{22}ClNO.HCl$; BM 340,29. Serbuk hablur, putih.
*Jarak lebur <1021>* antara 137° - 140°
*Serapan jenis* dalam kloroform, pada panjang gelombang antara 272 - 290 nm, lebih kurang 178.

**Isopropil asetat P** $C_5H_{10}O_2$; BM 102,13 [108-21-4]. Gunakan pereaksi dengan mutu yang sesuai.

**Litium perklorat P** $LiClO_4$; BM 106,39. Gunakan pereaksi pro analisis.

**Natrium arsenit P** $NaAsO_2$; BM 129,91. Serbuk hablur, putih. Larut dalam air, sukar larut dalam etanol.
*Penetapan kadar* Timbang saksama lebih kurang 5,5 g zat; masukkan ke dalam labu tentukur 500-ml, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 25 ml, masukkan ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 50 ml air dan 5 g natrium fosfat dibasa, goyang sampai larut dan titrasi dengan *iodum 0,1 N LV*, tambahkan 3 ml *kanji LP* ketika mendekati titik akhir.

*1 ml iodum 0,1 N setara dengan 3,746 mg As*
*Diperoleh antara 57,0-60,5% setara dengan 98,8% sampai 104,9% $NaAsO_2$*

*Klorida <361>* Tidak lebih dari 0,01%; lakukan penetapan menggunakan 1 g zat.

*Logam berat <371> Metode II* Tidak lebih dari 50 bpj; larutkan 200 mg zat dalam *asam klorida P* encer (3 dalam 8), uapkan di atas tangas uap sampai kering. Larutkan residu dalam 5 ml *asam klorida P* encer (2 dalam 5), dan uapkan lagi sampai kering. Larutkan residu dalam 10 ml air, tambahkan 2 ml *asam asetat encer P* dan 10 ml *hidrogen sulfida LP*. Warna cokelat yang terjadi tidak lebih tua dari pembanding yang mengandung 0,01 mg timbal yang ditambahkan.

*Besi <331>* Tidak lebih dari 0,02%; larutkan 1 g zat dalam 20 ml *asam klorida P* (1 dalam 5), tambahkan *brom LP* berlebih, tetes demi tetes. Didihkan larutan untuk menguapkan kelebihan brom, dinginkan, encerkan dengan 40 ml air dan 10 ml larutan asam tiosianat (3 dalam 10). Warna merah yang terjadi tidak lebih tua dari pembanding 0,02 mg besi yang ditambahkan.

*Sulfida* Lebih kurang 5 bpj; larutkan 1 g zat dalam 20 ml air, tambahkan 5 tetes *timbal asetat LP* : tidak terjadi warna coklat

*Sulfat <361>* Tidak lebih dari 0,02%; larutkan 5 g zat dalam 100 ml air, tambahkan *metil jingga LP,* netralkan dengan *asam klorida 0,1 N LP,* dan tambahkan 3 ml asam berlebih, saring. Didihkan filtrat, tambahkan 5 ml *barium klorida LP*. Digesti di atas tangas uap selama 2 jam, diamkan semalam. Jika terbentuk endapan, saring melalui kertas saring, cuci dengan air panas dan pindahkan kertas saring ke dalam krus porselen yang telah ditara. Arangkan kertas saring tanpa nyala, pijarkan krus sampai bobot tetap: tidak lebih dari 3 mg.

**Natrium resazurin P** $C_{12}H_6NNaO_6$; BM 251,17. Serbuk hablur, ungu kecokelatan. Larutan 1 g zat dalam 100 ml air, berwarna lembayung tua.
Hidrogen sulfida dan senyawa lain yang mengandung gugus tiol menghilangkan warna larutan natrium resazurin, membentuk dihidroresorufin. Jika larutan yang sudah tidak berwarna dikocok dalam wadah terbuka, terjadi warna merah muda akibat pembentukan resorufin.

**Tembaga klorida P** $CuCl_2.2H_2O$; BM 170,48. Hablur "*deliquescent*", hijau kebiruan. Mudah larut dalam air, larut dalam etanol, sukar larut dalam eter. Gunakan pereaksi pro analisis

**Tetraheptilamonium bromida P** $(C_7H_{15})_4NBr$; BM 490,70. Serpihan serbuk, putih.
*Jarak lebur <1021>* antara 89° - 91°

# INDEKS

# INDEKS SUPLEMEN 1 FI IV


Acidi ascorbici compressi, 1316
Acidi ascorbici injectio, 1316
Acidi folici compressi, 1317
Acidi mefenamici compressi, 1318
Acidi nalidixici compressi, 1318
Acidi valproici capsulae, 1319
Acycloviri compressi, 1320
Acycloviri cremor, 1321
Acyclovirum, 1319
Alprazolam, 1321
Alprazolami compressi, 1322
Alprazolamum, 1321
Aluminii et magnesii
  compressi, 1326
  suspensio oralis, 1326
  trisilicas compressi, 1327
  trisilicas suspensio oralis, 1328
Aluminii et magnesii carbonas
  compressi, 1323
  suspensio oralis, 1324
Aluminii et magnesii compressi, 1326
Aluminii et magnesii et calcii carbonas
  compressi, 1329
  suspensio oralis, 1330
Aluminii et magnesii et simethiconi
  compressi, 1331
  suspensio oralis, 1333
Amfetamin sulfat, 1338
Aminofilin, 1334
Aminophyllini injectio, 1335
Aminophyllinum, 1334
Amoksisilin dan kalium klavulanat
  tablet, 1336
  untuk suspensi oral, 1337
Amoxicillini capsulae, 1335
Amoxicillini et kalii klavulanati
  compressi, 1336
Amoxicillini et kalii klavulanatum
  pro suspensione oral, 1337
Amphetamini sulfas, 1338
Amphetamini sulfatis compressi, 1339
Ampicillinum natricum, 1340
Ampicillinum pro injectione, 1341
Ampisilin natrium, 1342
Ampisilin untuk Injeksi, 1341
Asam isonikotinat P, 1586
Asam (1,2 sikloheksilendinitrilo)
  tetra asetat P, 1586
Asiklovir, 1319
Astemizol, 1342
Astemizoli compressi, 1343
Astemizolum, 1342
Atenolol, 1344
Atenololi compressi, 1346
Atenololum, 1344
Bahan partikulat dalam injeksi, 1533
  Uji hitung partikel secara hamburan
    cahaya, 1533
  Uji hitung partikel secara
    mikroskopik, 1539
Bismut subkarbonat, 1347
Bismuthi subcarbonas, 1347
Bleomicini sulfas, 1348
Bleomicinum pro injectione, 1349
Bleomisin sulfat, 1348
Bleomisin untuk injeksi, 1349
Buspiron hidroklorida, 1350
Buspironi hydrochloridi
  compressi, 1351
Buspironi hydrochloridum, 1350
Capsulae acidi valproici, 1319
Capsulae cefachlori, 1359
Capsulae cefadroxili, 1362
Capsulae cephalexini, 1379
Capsulae chlordiazepoxidi
hydrochloridi, 1384
Capsulae delayed release
  lansoprazoli, 1440
Capsulae gemfibrozili, 1424
Capsulae ketoprofeni, 1434
Capsulae piroxicam, 1478
Capsulae rifampicini et
  isoniazidi , 1490
Capsulae rifampicini, 1487
Capsulae tetracyclini
  hydrochloridi, 1502
Capsulae zidovudini , 1505
Captoprili compressi,1352
Carbamazepini compressi, 1353
Carboplatini pro injectione, 1356
Carboplatinum, 1354
Carisoprodoli compressi, 1357
Cefachlori capsulae, 1359
Cefachlorum, 1358
Cefadroxili capsulae,1362
Cefadroxili compressi, 1363
Cefadroxilum pro suspensione
  orale, 1363
Cefadroxilum, 1360
Cefiximi compressi, 1366
Cefiximum pro suspensione orale, 1365
Cefiximum, 1364
Cefotaximi injectio, 1368
Cefotaximi natricum, 1366
Cefotiami hydrocloridum, 1369
Cefotiamum pro injectione, 1370
Ceftazidimi injectio, 1372
Ceftazidimum, 1371
Ceftriaxoni injectio, 1374
Ceftriaxonum natricum, 1373
Ceftriaxonum pro injectione, 1376
Cefuroximum natricum, 1375
Cefuroximum pro injectione, 1376
Cephalexini
  capsulae, 1379
  compressi, 1377
  hydrochloridum, 1378
Cephalexinum pro suspensione
  orale, 1379
Cephalexinum, 1377
Cephradini
  capsulae, 1381
  compressi, 1381
Cephradinum pro injectione, 1382
Cephradinum, 1380
Chlordiazepoxidi hydrochloridi
  capsulae, 1384
Chlordiazepoxidi
  hydrochloridum, 1384
Chlordiazepoxidum, 1383
Chloroquini hydrochloridi
  injectio, 1385
Chlorthalidoni compressi, 1388
Ciprofloxacini compressi, 1388
Ciprofloxacini hydrochloridum, 1386
Clindamycini injectio,1389
Clindamycinum pro injectione, 1389
Clobetazoli propionas, 1390
Clobetazoli propionatis cremor, 1391
Clomifeni citras, 1392
Clomifeni citratis compressi, 1393
Clonidini hydrochloridi
  compressi, 1395
Clonidini hydrochloridum, 1394
Codeini phosphatis compressi, 1396
Compressi acidi ascorbici, 1316
Compressi acidi folici, 1317
Compressi acidi mefenamici, 1318
Compressi acidi nalidixici, 1318
Compressi acycloviri, 1320
Compressi alprazolami, 1322
Compressi aluminii et magnesii, 1326
  carbonas, 1323
  et calcii carbonas, 1329
  et simethiconi, 1331
  trisilicas, 1327
Compressi amoxicillini et kalii
  klavulanati, 1336
Compressi amphetamini sulfatis, 1339
Compressi astemizoli, 1343
Compressi atenololi, 1346
Compressi buspironi
  hydrochloridi, 1351
Compressi captoprili,1352
Compressi carbamazepini, 1353
Compressi carisoprodoli, 1357
Compressi cefadroxili, 1363
Compressi cefiximi, 1366
Compressi cephalexini, 1377
Compressi cephradini, 1381
Compressi ciprofloxacini , 1386
Compressi clomifeni citratis, 1393
Compressi clonidini
  hydrochloridi, 1395
Compressi codeini phosphatis, 1496
Compressi cyproheptadini
  hydrochloridi, 1397
Compressi delayed release diclofenaci
  natrici, 1406
Compressi diltiazemi
  hydrochloridi, 1408
Compressi dydrogesteroni, 1409
Compressi enalaprilum
  maleatis, 1412
Compressi famotidini, 1418
Compressi ferrosi fumaratis, 1421

Compressi fluphenazini hydrochloridi, 1423
Compressi glibenclamidi, 1424
Compressi glipizidi, 1427
Compressi griseofulvini, 1429
Compressi isoniazidi, 1432
Compressi lovastatini, 1455
Compressi methylprednisoloni, 1460
Compressi nitrazepami, 1464
Compressi perphenazini, 1473
Compressi phenylbutazoni, 1475
Compressi piroxicami, 1478
Compressi prednisoloni, 1479
Compressi primaquini phosphatis, 1480
Compressi pyridoxini hydrochloridi, 1482
Compressi reserpini, 1485
Compressi rifampicini, isoniazidi et pyrazinamidi, 1491
Compressi rifampicini, isoniazidi, pyrazinamidi et ethambutoli hydrochloridi, 1493
Compressi simvastatini, 1499
Compressi thiamini hydrochloridi , 1503
Compressi zidovudini, 1509
Cyproheptadini hydrochloridi compressi, 1397
Cytarabinum pro injectione, 1499
Cytarabinum, 1397
Deslanosida, 1400
Deslanosidi injectio, 1401
Deslanosidum, 1400
Dexamethasoni elixir, 1402
Dexamethasoni injectio, 1403
Dexamethasonum, 1401
Diaethylstilbestrolum, 1404
Dibutilamin P, 1586
Diclofenaci natrici delayed release compressi, 1406
Diclofenaci natricum, 1405
Didrogesteron, 1408
Dietilstilbestrol, 1404
Diklofenak natrium, 1405
Diltiazemi hydrochloridi compressi, 1408
Dimetilanilin, 1532
Dydrogesteroni compressi, 1409
Dydrogesteronum, 1408
Econazoli nitras, 1410
Econazoli nitratis cremor, 1410
Ekonazol nitrat, 1410
Eliksir deksametason, 1402
Elixir dexamethasoni, 1402
Enalapril maleat, 1411
Enalaprilum maleatis compressi, 1412
Enalaprinum maleas, 1411
Eritromisin, 1415
Erythromycinum, 1415
Eukinin, 1482
Famotidin, 1417
Famotidini compressi, 1418
Famotidinum, 1417
Felodipin, 1420
Felodipinum, 1420
Fenitoin, 1476
Fenoksibenzamin hidroklorida P, 1586
Ferrosi fumaratis compressi, 1421
Flufenazin hidroklorida, 1422
Fluorouracili injectio, 1422
Fluorouracilum, 1421
Fluorourasil, 1421
Fluphenazini hydrochloridi compressi, 1423
Fluphenazini hydrochloridum, 1422
Garam oralit, 1495
Gemfibrozili capsule, 1424
Glibenclamidi compresi, 1424
Glipizida, 1425
Glipizidi compressi, 1427
Glipizidum, 1425
Griseofulvini compressi, 1429
Guaifenesin, 1429
Guaifenesinum, 1429
Guttae ophthalmicae timolol maleatis, 1503
Hidrokortison butirat, 1430
Hydrocortisoni butiras, 1430
Injectio ceftriaxoni, 1374
Injectio deslanosidi, 1401
Injectio dexamethasoni, 1403
Injectio fluorouracili, 1422
Injectio mannitoli, 1455
Injectio oxytocini, 1472
Injectio pethidini hydrochloridi, 1474
Injectio procaini hydrochloridi, 1480
Injectio zidovudini, 1506
Injeksi aminofilin, 1335
Injeksi asam askorbat, 1316
Injeksi deslanosida, 1401
Injeksi dexametason, 1403
Injeksi fluorourasil, 1422
Injeksi klorokuin hidroklorida, 1385
Injeksi manitol, 1455
Injeksi meperidin hidroklorida, 1474
Injeksi oksitosin, 1472
Injeksi petidin hidroklorida, 1474
Injeksi prokain hidroklorida, 1480
Injeksi ranitidin, 1483
Injeksi sefotaksim, 1368
Injeksi seftazidim, 1372
Injeksi seftriakson, 1374
Injeksi vitamin C, 1316
Injeksi zidovudin, 1506
Isoniazid compressi, 1432
Isopropil asetat P, 1586
Kapsul amoksisilin, 1335
Kapsul gemfibrosil, 1424
Kapsul ketoprofen, 1434
Kapsul lansoprazol lepas tunda, 1440
Kapsul piroksikam, 1478
Kapsul rifampisin dan isoniazid, 1490
Kapsul rifampisin, 1487
Kapsul Tetrasiklin Hidroklorida, 1502
Keseragaman sediaan, 1543
Ketoconazolum, 1432
Ketokonazol, 1432
Ketoprofenum, 1432
Ketoprofeni capsulae, 1434
Klomifen sitrat, 1392
Klonidin hidroklorida, 1394
Klordiazepoksida hidroklorida, 1384
Klordiazepoksida, 1383
Krim asiklovir, 1321
Krim ekonazol nitrat, 1410
Krim ekonazol, 1410
Krim klobetasol propionat, 1391
Kromatografi, 1549
kromatografi kertas, 1550
kromatografi lapis tipis, 1551
kromotografi cair kinerja tinggi, 1557
kromotografi gas, 1555
kromotografi kolom, 1553
Kuinin etilkarbonat, 1482
Lactosum anhydras, 1434
Lactosum monohydras, 1435
Lactosum, 1434
Laktosa anhidrat, 1434
Laktosa monohidrat, 1435
Laktosa, 1434
Lamivudin, 1437
Lamivudinum, 1437
Lansoprazol, 1439
Lansoprazoli capsulae delayed release, 1440
Lansoprazolum, 1439
Larutan oral loratadin, 1451
Larutan oral prometazin hidroklorida, 1481
Larutan oral zidovudin, 1507
Levamisoli hydrochloridi compressi, 1442
Levothyroxini natrici compressi, 1445
Levothyroxinum natricum, 1443
Levotiroksin natrium, 1443
Litium perklorat P, 1586
Loratadin, 1447
Loratadini compressi, 1450
Loratadini solutio oralis, 1451
Loratadinum, 1447
Lovastatin, 1453
Lovastatini compressi, 1455
Lovastatinum, 1453
Mannitoli injectio, 1455
Mebendazoli compressi, 1456
Meperidin hidroklorida, 1473
Methadoni hydrochloridi compressi, 1457
Methylergometrini maleas, 1458
Methylprednisoloni compressi, 1460
Methylprednisolonum, 1458
Metilergometrin maleat, 1458
Metilergonovin maleat, 1458
Metilprednisolon, 1458
Mikroskopi optik, 1574
Nandrolon dekanoat, 1461
Nandroloni decanoas, 1461
Natrium arsenit P, 1586
Natrium flourida, 1462

Natrium flouridum, 1462
Natrium rezasurin P, 1586
Niasinamida, 1463
Nicotinamidum, 1463
Nikotinamida, 1463
Nitrazepami compressi, 1464
Oksitetrasiklin hidroklorida, 1469
Oksitetrasiklin untuk injeksi, 1469
Oksitetrasiklin, 1468
Oksitosin, 1470
Omeprazol, 1464
Omeprazolum, 1464
Opii pulvis, 1467
Opium mentah, 1466
Opium, 1466
Oxytetracyclini hydrochloridum, 1469
Oxytetracyclinum, 1468
  pro injectione, 1469
Oxytocini injectio, 1472
Oxytocinum, 1470
Penetapan jarak lebur atau
  suhu lebur, 1567
Penetapan kadar air, 1568
  metode I Titimetri, 1568
  metode II Azeotropi (Destilasi
    toluen), 1571
  metode III (Gravimetri), 1571
Penetapan pH, 1572
Penetapan potensi antibiotik secara
  mikrobiologi, 1519
Penetapan rotasi optik, 1575
Penetapan susut pengeringan, 1577
Perphenazini compressi, 1473
Pethidini hydrochloridi injectio, 1474
Pethidini hydrochloridum, 1473
Petidin hidroklorida, 1473
Phenylbutazoni compressi, 1475
Phenytoinum, 1476
Piroksikam, 1477
Piroxicami capsulae, 1478
Piroxicami compressi, 1478
Piroxicamum, 1477
Prednisoloni compressi, 1479
Primaquini phosphatis compressi, 1480
Pro injectione ampicillinum , 1341
Pro injectione bleomicinum, 1349
Pro injectione carboplatin, 1356
Pro injectione cefotiamum, 1370
Pro injectione ceftriaxonum, 1376
Pro injectione cefuroximum, 1376
Pro injectione cephradinum, 1382
Pro injectione clindamycin, 1389
Pro injectione cytarabinum, 1399
Pro suspensione orale
  cephalexinum, 1379
Pro injectione oxytetracyclinum, 1469
Pro injectione rifampicinum, 1488
Pro suspensione oral amoxicillinum
  et kalii klavulanatum, 1337
Pro suspensione orale
  cefadroxilum, 1363
Pro suspensione orale cefiximum, 1365
Procaini hydrochloridi injectio, 1480
Promethazini hydrochloridi
  solutio oralis, 1481
Pyridoxini hydrochloridi
  compressi, 1482
Quini aethylcarbonas, 1482
Ranitidin hidroklorida, 1483
Ranitidini hydrochloridum, 1483
Ranitidini injectione, 1483
Reserpin, 1484
Reserpini compressi, 1485
Reserpinum, 1484
Rifampicini capsulae, 1487
Rifampicini et isoniazidi
  capsulae, 1490
Rifampicini suspensio oralis, 1489
Rifampicini, isoniazidi
  et pyrazinamidi compressi, 1491
  pyrazinamidi et ethambutoli
    hydrochloridi compressi, 1493
Rifampicinum pro injectione, 1488
Rifampisin untuk injeksi, 1488
Sales perorales ad rehydrationem, 1495
Sefadroksil untuk suspensi oral, 1363
Sefadroksil, 1360
Sefaklor, 1358
Sefaleksin hidroklorida, 1378
Sefaleksin untuk suspensi oral, 1379
Sefaleksin, 1377
Sefiksim untuk suspensi oral, 1363
Sefiksim, 1364
Sefotaksim natrium, 1366
Sefotiam hidroklorida, 1369
Sefotiam untuk Injeksi, 1370
Sefradin untuk injeksi, 1382
Sefradin, 1380
Seftazidim, 1371
Seftriakson natrium, 1373
Seftriakson untuk injeksi, 1374
Sefuroksim natrium, 1373
Sefuroksim untuk injeksi, 1376
Serbuk opium, 1467
Simvastatini compressi, 1499
Simvastatinum, 1497
Siprofloksasin hidroklorida, 1386
Sitarabin untuk injeksi, 1399
Sitarabin, 1397
Solutio oralis promethazini
  hydrochloridi, 1481
Solutio oralis loratadini, 1451
Solutio oralis zidovudini , 1507
Spektrofotometri dan
  hamburan cahaya, 1577
Streptomisin sulfat, 1500
Streptomisin untuk injeksi, 1501
Streptomycini sulfas, 1500
Streptomycinum pro injectione, 1501
Suspensi oral alumina
  dan magnesia, 1326
  dan magnesium karbonat, 1324
  dan magnesium trisilikat, 1328
  magnesia dan kalsium karbonat,1330
  magnesia dan simetikon, 1333
Suspensi oral rifampisin, 1489
Suspensi oral sefadroksil, 1363
Suspensi oral sefiksim, 1363
Suspensio oralis rifampicini, 1490
Suspensio oralis, aluminii
  et magnesii, 1326
  et magnesii carbonas, 1324
  et magnesii et calcii carbonas, 1330
  et magnesii et simethiconi, 1333
  et magnesii trisilicas, 1328
Tablet rifampisin, isoniazid
  dan pirazinamida, 1491
Tablet alprazolam, 1322
Tablet alumina
  dan magnesium karbonat, 1323
  dan magnesium trisilikat, 1329
Tablet alumina dan magnesia, 1326
Tablet alumina, magnesia
  dan kalsium karbonat, 1329
  dan simetikon, 1331
Tablet amfetamin sulfat, 1339
Tablet amoksisilin
  dan kalium klavulanat, 1336
Tablet asam askorbat, 1316
Tablet asam folat, 1317
Tablet asam mefenamat, 1318
Tablet asam nalidiksat, 1318
Tablet asiklovir, 1320
Tablet astemizol, 1343
Tablet atenolol, 1346
Tablet besi (II) fumarat, 1421
Tablet buspiron hidroklorida, 1351
Tablet didrogestron, 1409
Tablet diltiazem hidroklorida, 1408
Tablet enalapril maleat, 1412
Tablet famotidin, 1418
Tablet fenilbutazon, 1475
Tablet flufenazin hidroklorida, 1423
Tablet glibenklamida, 1424
Tablet glipizida, 1427
Tablet griseofulvin, 1429
Tablet isoniazid, 1432
Tablet kaptopril, 1352
Tablet karbamazepin, 1353
Tablet karisoprodol, 1357
Tablet klomifen sitrat, 1393
Tablet klonidin hidroklorida, 1395
Tablet klortalidon, 1388
Tablet kodein fosfat, 1396
Tablet lepas tunda
  diklofenak natrium, 1406
Tablet levamisol hidroklorida, 1442
Tablet levotiroksin natrium, 1445
Tablet loratadin, 1450
Tablet lovastatin, 1455
Tablet mebendazol, 1456
Tablet metadon hidroklorida, 1457
Tablet metilprednisolon, 1460
Tablet nitrazepam, 1464
Tablet perfenazin, 1473
Tablet piridoksin hidroklorida, 1482
Tablet piroksikam, 1478
Tablet prednisolon, 1479
Tablet primakuin fosfat, 1480
Tablet reserpin, 1485

Tablet rifampisini, isoniazidi,
pirazinamidi dan etambutoli
hidroklorida, 1493
Tablet sefadroksil, 1363
Tablet sefaleksin, 1377
Tablet sefiksim, 1366
Tablet sefradin, 1381
Tablet simvastatin, 1499
Tablet siprofloksasin, 1388
Tablet siproheptadin hidroklorida, 1397
Tablet tiamin hidroklorida, 1503
Tablet vitamin B1, 1503
Tablet vitamin C, 1316
Tablet zidovudin, 1509
Tembaga klorida P, 1587
Tetes mata timolol maleat, 1503
Tetracyclini hydrochloridi
capsulae, 1502
Tetraheptilamonium bromida P, 1587
Thiamini hydrochloridi
compressi, 1503
Timolol maleatis guttae
ophthalmicae, 1503
Uji endotoksin bakteri, 1527
Alat dan alat gelas, 1527
Baku pembanding dan baku
kontrol endotoksin, 1528
Cara fotometrik, 1531
Penetapan pengenceran
maksimum yang absah (PMA), 1528
Penetapan batas endotoksin, 1528
Uji sterilitas, 1512
cairan pengencer dan pembilas
untuk penyaringan membran, 1514
media, 1512
uji sterilitas produk, 1515
uji validasi, 1514
Zidovudin, 1504
Zidovudini capsulae, 1505
Zidovudini compressi, 1509
Zidovudini injectio, 1506
Zidovudini solutio oralis, 1507
Zidovudinum, 1504