

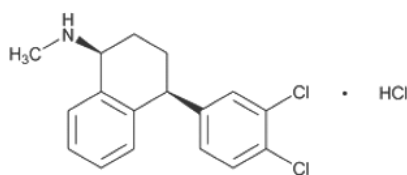
Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 100 mg zat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai, tambahkan 25 mL *asam nitrat berasap P*, digesti dengan pemanasan hati-hati sampai larut sempurna. Dinginkan, pindahkan larutan ke dalam labu tentukur 250-mL yang berisi 100 mL air, dinginkan lagi, encerkan dengan air sampai tanda. Pipet 50 mL larutan, masukkan ke dalam labu yang sesuai, tambahkan 25 mL air dan 10 g *urea P*, panaskan hingga mendidih. Dinginkan, tambahkan 3 mL *kanji LP*, 10 mL larutan *kalium iodida P* (1 dalam 10) dan segera titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,05 N LV*. Lakukan juga penetapan pada blangko untuk koreksi.

Tiap mL natrium tiosulfat 0,05 N
setara dengan 987,0 µg Se

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

SERTRALIN HIDROKLORIDA

Sertraline Hydrochloride



(1*S*,4*S*)-4-(3,4-Diklorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-*N*-metil-1-naftilamin hidroklorida [79559-97-0]
 $C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$ BM 342,69

Sertralin hidroklorida mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0%, $C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai hampir putih.

Kelarutan Sukar larut dalam air dan dalam isopropil; agak sukar larut dalam etanol mutlak; sangat sukar larut dalam aseton.

Baku pembanding *Sertralin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis A Sertralin Hidroklorida BPFI*; *Campuran Sertralin Hidroklorida Rasemat BPFI*; *Asam Benzoat BPFI*; *Asam Mandelat BPFI*.

Identifikasi

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

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan pucak *sertralin hidroklorida* dari *Larutan kesesuaian sistem* seperti yang diperoleh pada uji batas (*R,R*) *Sertralin Hidroklorida*.

C. Larutkan 10 mg zat dalam 5 mL *etanol mutlak P*, tambahkan 5 mL air. Larutan menunjukkan reaksi *Klorida* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,50%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,3%.

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 30 bpj.

(*R,R*) Sertralin hidroklorida Tidak lebih dari 1,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Campuran *heksan P-2-propanol P-dietilamin P* (960:40:1,5), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Campuran Sertralin Hidroklorida Rasemat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 20-mL. Tambahkan 4 mL larutan amonia encer (1 dalam 10) dan 10 mL *heksan P*, kocok sampai fase organik jernih, tunggu memisah, pipet 2 mL lapisan atas ke dalam labu tentukur 20-mL dan encerkan dengan *heksan P* sampai tanda.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 10 mg *Sertralin Hidroklorida BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 20-mL. Tambahkan 4 mL larutan amonia encer (1 dalam 10) dan 10 mL *heksan P*, kocok sampai fase organik jernih, tunggu memisah, pipet 1 mL lapisan atas ke dalam labu tentukur 10-mL, dan encerkan dengan *heksan P* sampai tanda, encerkan larutan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *heksan P* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 20-mL. Tambahkan 4 mL larutan amonia encer (1 dalam 10) dan 10 mL *heksan P*, kocok sampai fase organik jernih, tunggu memisah, gunakan lapisan atas.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 235 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi L40 dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 5°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak *sertralin* dan (*R,R*) *Sertralin* tidak kurang dari 2,8 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%. [Catatan Waktu retensi

relatif sertralin dan (R,R) Sertralin berturut-turut adalah 1,0 dan 1,16.]

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

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

r_U adalah respons puncak (R,R) Sertralin dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak sertralin dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar Sertralin Hidroklorida BPFI dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar sertralin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Cemaran organik

Prosedur 1

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

Dapar Larutan mengandung amonium fosfat monobasa P dalam air dengan kadar 5,8 g per L. Atur pH hingga 4,2 dengan penambahan asam fosfat P.

Fase gerak Campuran metanol P-Dapar (48:52), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah Sertralin Hidroklorida BPFI dan Senyawa Sejenis A Sertralin Hidroklorida BPFI, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Sertralin Hidroklorida BPFI, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,5 µg per mL.

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

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom berukuran 4,0 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi L45 dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, R, antara puncak senyawa sejenis A sertralin (trans-R,S isomer) dan sertralin tidak kurang dari 2,2. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%. [Catatan Waktu retensi relatif seperti tertera pada Tabel 1.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam

kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar Sertralin Hidroklorida BPFI dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar sertralin hidroklorida dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel 1.

Tabel 1

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
2,3 isosertralin	0,32	0,15
4-Desklorosertralin	0,42	0,20
3-Desklorosertralin	0,60	0,20
Asam Mandela	0,70	0,10
Sertralin	1,0	-
Senyawa sejenis A sertralin (trans-R,S isomer)	1,19	0,10
Senyawa sejenis A sertralin (trans-S,R isomer)	1,64	0,10
Cemaran lain	-	0,10
Total cemaran	-	0,5

Prosedur 2 Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas*, seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 50 mg Sertralin Hidroklorida BPFI dan 0,5 mg Senyawa Sejenis A Sertralin Hidroklorida BPFI, larutkan dalam 2 mL metanol P pada tabung sentrifus bersumbat. Tambahkan 0,2 mL larutan kalium karbonat P 25%, vorteks selama 30 detik. Tambahkan 8 mL metilen klorida P. Tutup tabung, dan vorteks selama 60 detik. Tambahkan 1 g natrium sulfat anhidrat P, campur dan sentrifus selama 5 menit.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 250 mg zat, larutkan dalam 2 mL metanol P pada tabung sentrifus bersumbat. Tambahkan 0,2 mL larutan kalium karbonat P 25%, vorteks selama 30 detik. Tambahkan 8 mL metilen klorida P. Tutup tabung, dan vorteks selama 60 detik. Tambahkan 1 g natrium sulfat anhidrat P, campur dan sentrifus selama 5 menit.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi detektor ionisasi nyala kolom 0,53 mm x 30 m dilapisi leburan silika (G3) setebal 1,0 µm. Suhu injektor 250°, suhu detektor 280° dan atur suhu kolom sebagai berikut:

suhu awal (°)	kenaikan suhu (°/menit)	suhu akhir (°)	waktu tunggu pada suhu akhir (menit)
200	0	200	1
200	2	260	8

Gunakan gas *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir 9 mL per menit, perbandingan *split* 1:10. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan puncak terhadap lembah antara senyawa sejenis A sertralin dan sertralin tidak kurang dari 15.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume (lebih kurang 1 µL) *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

r_i adalah respon puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_T adalah total semua respons puncak *Larutan uji*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel2.

Tabel 2

Nama	Waktu retensi relatif	Batas (%)
3,4-Desklorosertralin	0,5	0,2
3-Desklorosertralin dan 4-Desklorosertralin	0,7	0,8
Sertralin	1,0	-
Senyawa sejenis A sertralin	1,05	0,2
Sertralol	1,1	0,2
Cemaran lain	-	0,10
Total cemaran*	-	1,5

Abaikan cemaran dengan puncak kurang dari 0,05%

*tidak termasuk asam mandelat dan 1R,4R sertralin hidroklorida

Asam mandelat Tidak lebih dari 0,2%. [Catatan Lakukan uji ini jika menggunakan Cemaran organik *Prosedur* 2.] Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan A Larutkan 1 g natrium dodesilsulfat *P* dalam 800 mL air. Tambahkan 200 mL asetonitril *P* dan 1 mL asam fosfat *P*.

Larutan B Larutkan 1 g natrium dodesilsulfat *P* dalam 100 mL air. Tambahkan 900 mL asetonitril *P* dan 1 mL asam fosfat *P*.

Pengencer Campuran *Larutan A* dan *Larutan B* (50:50).

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

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah Asam Benzoat BPFI dan Asam Mandelat BPFI, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,005 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Asam Mandelat BPFI, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,002 mg per mL.

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

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0	60	40
8	60	40
9	10	90
16	10	90
16,1	60	40
20	60	40

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak asam benzoat dan asam mandelat tidak kurang dari 5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%. [Catatan Waktu retensi relatif asam mandelat, asam benzoat dan sertralin berturut-turut adalah lebih kurang 0,2; 0,3 dan 1,0.]

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

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

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

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

Dapar Pada 28,6 mL *asam asetat glasial P* tambahkan secara perlahan sambil diaduk 34,8 mL *triethylamin P*, encerkan dengan air sampai 100 mL. Ambil 10 mL larutan ini, encerkan dengan air hingga 1 L.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-metanol P-Dapar* (45:15:40), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sertralin Hidroklorida BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,05 mg per mL.

Sistem Kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom berukuran 3,9 mm x 15 cm yang berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 4 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1,8 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram selama 2 kali waktu retensi *sertralin* dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase *sertralin hidroklorida*, $C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$, dalam zat dengan rumus:

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

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

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, pada suhu tidak lebih dari 40°.

Penandaan Jika tidak menggunakan *Cemaran organik* *Prosedur 1*, cantumkan uji *Cemaran organik* yang digunakan.

TABLET SERTRALIN HIDROKLORIDA Sertraline Hydrochloride Tablets

Tablet *Sertralin Hidroklorida* mengandung *sertralin hidroklorida*, setara dengan *sertralin basa*, $C_{17}H_{17}Cl_2N$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Sertralin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Campuran Sertralin Hidroklorida Rasemat BPFI*.

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

Disolusi <1231>

Uji 1

Dapar asetat Timbang 3,0 g *natrium asetat trihidrat P* tambahkan 1,6 mL *asam asetat glasial P*, encerkan dengan air hingga 1 L, atur pH hingga 4,5 dengan penambahan *asam asetat glasial P*.

Media disolusi: 900 mL *Dapar asetat*.

Alat tipe 2: 75 rpm

Waktu: 30 menit

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

Fase gerak Campuran *asetonitril P-asam fosfat P* 0,1% (1:3). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Sertralin Hidroklorida BPFI* tambahkan sejumlah kecil *metanol P* tidak lebih dari 5% volume labu untuk melarutkan *sertralin*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,56 mg per mL.

Larutan baku

Untuk kekuatan tablet 50, 100, 150 dan 200 mg Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,056 mg per mL.

Untuk kekuatan tablet 25 mg Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,028 mg per mL.

Larutan uji Saring alikot menggunakan penyaring dengan porositas 0,45 µm. Jika perlu encerkan dengan *Media disolusi*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 25 cm yang berisi bahan pengisi *L10* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL untuk kekuatan tablet 50, 100, 150 dan 200 mg atau 20 µL untuk kekuatan tablet 25 mg) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur