

Disolusi <1231>

Media disolusi : 900 mL Dapar fosfat pH 7,4 seperti tertera pada Larutan dapar dalam Pereaksi, Indikator dan Larutan.

Alat tipe 2 : 75 rpm

Waktu : 30 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{12}H_{18}N_2O_3S$, yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan disolusi, jika perlu diencerkan dengan air dan serapan larutan baku Tolbutamid BPFI dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 226 nm. Jumlah etanol P yang digunakan untuk melarutkan Tolbutamid BPFI sebelum diencerkan dengan Media disolusi tidak lebih dari 1% dari jumlah total volume larutan baku.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) $C_{12}H_{18}N_2O_3S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Fase gerak, Larutan baku internal, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Tolbutamid.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 10 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 150 mg tolbutamid, masukkan dalam wadah yang sesuai. Tambahkan 100,0 mL Larutan baku internal dan lebih kurang 20 butiran kaca. Tutup wadah dengan rapat dan kocok kuat secara mekanik selama lebih kurang 30 menit. Sentrifus dan gunakan bening.

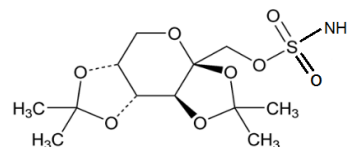
Prosedur Lakukan seperti tertera Prosedur pada Penetapan kadar dalam Tolbutamid. Hitung jumlah dalam mg tolbutamid, $C_{12}H_{18}N_2O_3S$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

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

C adalah kadar Tolbutamid BPFI dalam mg per mL Larutan baku; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak tolbutamid terhadap tolazamida dari Larutan uji dan Larutan baku.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TOPIRAMAT Topiramate



2,3:4,5-Di-O-isopropiliden- β -D-fruktopiranosulfamat [97240-79-4]

$C_{12}H_{21}NO_8S$

BM 339,36

Topiramate mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{12}H_{21}NO_8S$, dihitung terhadap zat anhidrat.

[Perhatian Hati-hati dalam penanganan topiramate karena diduga bersifat teratogenik].

Pemerian Serbuk putih sampai hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam diklorometan.

Baku pembanding Topiramate BPFI; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pendingin. Hindari dari panas berlebihan dan kelembapan. Fruktosa BPFI. Senyawa Sejenis A Topiramate BPFI.

Identifikasi

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

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

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

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

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

Rotasi jenis <1081> Antara -28,6° dan -35,0°; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 4-10 mg per mL dalam metanol P pada suhu 20°.

Sulfamat dan Sulfat Sulfamat dan Sulfat masing-masing tidak lebih dari 0,1%. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>. [Catatan Gunakan air dengan resistivitas tidak kurang dari 18 megohm-cm untuk pembuatan Fase gerak, Larutan baku dan Larutan uji.]

Dapar Timbang saksama sejumlah asam p-hidroksi benzoat P, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,8 g per L.

Fase gerak Campuran metanol P-Dapar (2,5:97,5). Atur pH hingga $9,4 \pm 0,5$ dengan penambahan natrium hidroksida LP. Saring dan awaudarkan. Jika perlu

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *natrium sulfat anhidrat P* dan *asam sulfamat P*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak*, hingga kadar berturut-turut lebih kurang 4,5 dan 3,0 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 6,0 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor konduktivitas dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi L47 dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu detektor pada 30°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. [Catatan Dapat digunakan "background suppression unit" yang sesuai.] Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif puncak sulfamat dan sulfat pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 15,0%. [Catatan Waktu retensi relatif puncak sulfamat terhadap sulfat adalah 0,44.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 70 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase ion sulfat dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{96,04}{142,04}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak ion sulfat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar natrium sulfat dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar topiramat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; 96,04 dan 142,04 berturut-turut adalah bobot molekul anion sulfat dan natrium sulfat anhidrat.

Hitung persentase ion sulfamat dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{96,09}{97,09}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak ion sulfamat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar asam sulfamat dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar topiramat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; 96,09 dan 97,09 berturut-turut adalah bobot molekul anion sulfamat dan asam sulfamat.

Cemaran organik [Catatan Zat untuk rute sintesis, menggunakan *Prosedur 2* atau *Prosedur 3*. Jika *N-metiltopiramat* adalah senyawa sejenis, disarankan menggunakan *Prosedur 1* atau *Prosedur 3*.]

Prosedur 1

Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1%. Total cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan

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

Penjerap Campuran *silika gel P* setebal 0,20 mm yang telah dibasahi dengan *metanol P* dan dikeringkan di udara.

Fase gerak Campuran *asetonitril P-metanol P-natrium klorida P* 0,5 M (7:3:10).

Penampak bercak Campuran larutan *fenol P* 30 mg per mL dalam *etanol P-asam sulfat pekat P* (95:5).

Larutan identifikasi Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Topiramat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,2 mg per mL.

Larutan baku A Timbang saksama sejumlah *Topiramat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 40 mg per mL.

Larutan baku B Pipet sejumlah *Larutan baku A*, encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,08 mg per mL.

Larutan baku C Pipet sejumlah *Larutan baku A*, encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 0,04 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 40 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 20 µL *Larutan baku B*, *Larutan baku C* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* hingga merambat lebih kurang tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan *Fase gerak* menguap, keringkan di udara, semprot lempeng dengan *Penampak bercak* dan keringkan di udara, panaskan lempeng pada suhu 125° selama 10 menit, amati lempeng dibawah cahaya tampak. Bandingkan intensitas bercak sekunder pada *Larutan uji* dengan bercak utama pada *Larutan baku*: masing-masing ukuran dan intensitas bercak tidak lebih besar dari bercak *Larutan baku C*. [Catatan Harga R_f topiramat dan senyawa sejenis A topiramat berturut-turut lebih kurang 0,65 dan 0,70. Abaikan tiap bercak pada kromatogram yang awal. Abaikan bercak yang sesuai pada senyawa sejenis A topiramat karena cemaran ini harus dihitung secara kuantitatif seperti tertera pada *Prosedur 2*.]

Prosedur 2

Total cemaran tidak lebih dari 0,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. [Catatan *Larutan* harus dibuat segar.]

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 40 mg per mL. [Catatan Jika perlu sonikasi untuk meningkatkan kelarutan.]

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Fruktosa BPFI* dan *Senyawa sejenis A Topiramat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan

Larutan uji hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,3 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks bias dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 55° dan suhu detektor pada 55°. Laju alir lebih kurang 0,6 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A topiramat dan topiramat tidak kurang dari 1,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang puncak topiramat tidak lebih dari 2,0%. [Catatan Waktu retensi relatif fruktosa, senyawa sejenis A topiramat dan topiramat berturut-turut 0,45; 0,9 dan 1,0.]

Prosedur Suntikkan sejumlah volume lebih kurang 50 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram 5 kali waktu retensi topiramat dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran; *r_T* adalah total respons puncak cemaran dan puncak topiramat; *F* adalah faktor respons relatif senyawa sejenis A topiramat, 1,2; faktor respons relatif semua puncak, 1,0. Masing-masing cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 1*.

Tabel 1

Nama	Batas (%)
Fruktosa	0,3
Senyawa sejenis A topiramat	0,3
Cemaran tidak diketahui	0,1

Prosedur 3

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

Fase gerak Campuran metanol P-air (16:34). Saring dan awaudarkan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Topiramat BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Topiramat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 10 dan 0,04 mg per mL.

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

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks bias dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi L15 dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom

pada 35°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A topiramat dan topiramat tidak kurang dari 1,0; simpangan baku relatif pada 6 kali penyuntikan ulang, puncak topiramat tidak lebih dari 2,0%.

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

$$\left(\frac{r_i}{r_s}\right) \times \left(\frac{C_s}{C_U}\right) \times \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran *Larutan uji*; *r_s* adalah respons puncak topiramat dari *Larutan baku*; *C_s* adalah kadar *Topiramat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *C_U* adalah kadar topiramat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang; *F* adalah faktor respons relatif senyawa sejenis A topiramat, 1,1; faktor respons relatif semua puncak, 1,0. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel 2*.

Tabel 2

Nama	Batas (%)
Senyawa sejenis A topiramat	0,3
Cemaran lain	0,10
Total cemaran yang teridentifikasi berdasarkan <i>Prosedur 3</i>	0,5

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

Fase gerak Campuran asetonitril P-air (1:1). Saring dan awaudarkan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

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

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

Sistem kromatografi Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks bias dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 50° dan suhu detektor pada 50°. Laju alir lebih kurang 0,6 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom puncak analit tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase topiramat, C₁₂H₂₁NO₈S 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 *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Topiramat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar topiramat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

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

Penandaan Jika tidak menggunakan *Cemaran organik Prosedur 2*, Cantumkan prosedur *Cemaran organik* yang digunakan. Cantumkan zat diduga bersifat teratogenik.

TABLET TOPIRAMAT

Topiramate Tablets

Tablet Topiramat mengandung topiramat, C₁₂H₂₁NO₈S, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Topiramat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dalam lemari pendingin. Hindari dari panas berlebih dan kelembapan. *Senyawa Sejenis A Topiramat BPFI*.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang ditetaskan pada lempeng *natrium klorida P* atau *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Topiramat BPFI*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Topiramat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *aseton P* hingga kadar lebih kurang 20 mg per mL.

Larutan uji Serbukkan sejumlah tablet topiramat. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, larutkan dan encerkan dengan *aseton P* hingga kadar lebih kurang 20 mg per mL. Kocok larutan selama lebih kurang 30 menit, sentrifus selama 10 menit. Saring alikot melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm. Gunakan filtrat.

Prosedur Teteskan 50 µL *Larutan baku* dalam lempeng *natrium klorida P*, biarkan kering dan tetapkan spektrum serapan inframerah pada bilangan gelombang antara 4000 cm⁻¹ dan 650 cm⁻¹. Lakukan prosedur yang sama untuk *Larutan uji*.

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

Disolusi <1231>

Uji 1

Media disolusi: 900 mL air

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 20 menit

Lakukan penetapan jumlah topiramat, C₁₂H₂₁NO₈S, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Timbang saksama sejumlah *asam trifluoroasetat P*, larutkan dan encerkan dengan campuran air-metanol *P* (1:1) hingga kadar lebih kurang 0,1%. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

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

Larutan uji Saring sejumlah alikot melalui penyaring yang sesuai dengan porositas 1 µm.

Sistem kromatografi Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks bias, kolom pelindung berukuran 4,0 mm x 1 cm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L11* dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 40° dan suhu detektor pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase topiramat, C₁₂H₂₁NO₈S, yang terlarut dengan rumus:

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

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

Toleransi Dalam waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), topiramat C₁₂H₂₁NO₈S, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Uji 2

Media disolusi: 900 mL air, diawaudarakan

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 40 menit

Lakukan penetapan jumlah topiramat, C₁₂H₂₁NO₈S, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Topiramat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang (L/900) mg per mL. L adalah jumlah topiramat dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket.

Larutan uji Saring sejumlah alikot melalui penyaring yang sesuai, buang beberapa mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks bias dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30° dan suhu detektor pada 50°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 2,0; efisiensi kolom tidak kurang dari 5000 lempeng teoritis; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase topiramat, C₁₂H₂₁NO₈S, yang terlarut dengan rumus:

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

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

Toleransi Dalam waktu 40 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), topiramat C₁₂H₂₁NO₈S, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Uji 3

Media disolusi: 900 mL air

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 30 menit

Lakukan penetapan jumlah topiramat, C₁₂H₂₁NO₈S, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Campuran asetonitril P-air (1:1).

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Topiramat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,1 mg per mL. Encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih

kurang (L/900) mg per mL. L adalah jumlah topiramat dalam mg per tablet seperti tertera pada etiket.

Larutan uji Saring sejumlah alikot melalui penyaring yang sesuai, buang beberapa mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks bias dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 50° dan suhu detektor pada 50°. Laju alir lebih kurang 1,2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 2000 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 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase topiramat, C₁₂H₂₁NO₈S, yang terlarut dengan rumus:

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

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

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), topiramat C₁₂H₂₁NO₈S, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Sulfamat dan Sulfat Ion sulfamat dan ion sulfat masing-masing tidak lebih dari 0,25%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Gunakan air dengan resistivitas tidak kurang dari 18 megohm-cm untuk pembuatan *Fase gerak*, *Larutan baku* dan *Larutan uji*.]

Dapar Timbang saksama sejumlah *asam p-hidroksi benzoat P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,8 g per L.

Fase gerak Campuran metanol P-*Dapar* (2,5:97,5). Atur pH hingga 9,4 ± 0,5 dengan penambahan *Natrium Hidroksida LP*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *natrium sulfat anhidrat P* dan *asam sulfamat P*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak*, hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,015 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukhaluskan tidak kurang dari 20 tablet topiramat. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, masukkan ke dalam labu

tentukur yang sesuai, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 6 mg per mL. Tambahkan *Fase gerak* hingga lebih kurang 80% volume labu, kocok selama 30 menit. Sonikasi selama 10 menit dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Sentrifus larutan dan saring sejumlah larutan melalui penyaring membran polietersulfonat dengan porositas 0,45 µm, buang 3 mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor konduktivitas dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi L47 dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu detektor pada 30°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. [Catatan Dapat digunakan "background suppression unit" yang sesuai.] Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif puncak sulfamat dan sulfat pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 15,0%. [Catatan Waktu retensi relatif puncak sulfamat adalah 0,44 terhadap puncak ion sulfat.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 70 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase ion sulfat dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{96,04}{142,04}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak ion sulfat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar natrium sulfat dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar topiramat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; 96,04 dan 142,04 berturut-turut adalah bobot molekul anion sulfat dan natrium sulfat anhidrat.

Hitung persentase ion sulfamat dalam serbuk tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left(\frac{96,09}{97,09}\right) \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak ion sulfamat dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar asam sulfamat dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar topiramat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; 96,09 dan 97,09 berturut-turut adalah bobot molekul anion sulfamat dan asam sulfamat.

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

Fase gerak, Pengencer, Larutan uji dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Topiramat BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Topiramat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 1,2 dan 0,6 mg per mL.

Larutan identifikasi puncak Timbang saksama sejumlah *Topiramat BPFI* dan *Senyawa Sejenis A Topiramat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,6 mg per mL.

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan identifikasi puncak*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: identifikasi puncak dengan waktu retensi relatif seperti tertera pada *Tabel* [Catatan Identifikasi puncak senyawa sejenis A topiramat dan topiramat dengan waktu retensi relatif seperti tertera pada *Tabel*.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

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

r_i adalah respon puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; r_S adalah respons puncak topiramat dari *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Topiramat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar topiramat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; F adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*. Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*.

Tabel			
Nama	Waktu retensi relatif	Faktor respon relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A topiramat	0,66	1,1	0,5
Topiramat	1,0	-	-
Cemaran tidak spesifik	-	-	0,2
Total cemaran	-	-	0,7

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

Dapar Timbang saksama sejumlah amonium asetat *P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 1,54 g per L. Atur pH hingga 4,0 dengan penambahan asam asetat glasial *P*.

Pengencer Campuran metanol *P*-air (1:4).

Fase gerak Campuran metanol *P*-*Dapar* (1:4). Saring dan awaudarkan, jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Topiramat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 6 mg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukhaluskan tidak kurang dari 12 tablet *topiramat* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 6 mg per mL. [Catatan Kocok kuat selama lebih kurang 30 menit, saring sejumlah larutan melalui penyaring membran PTFE dengan porositas 0,45 µm.]

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

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase *topiramat*, C₁₂H₂₁NO₈S dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

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

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

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

Penandaan Jika tidak menggunakan *Disolusi Uji 1*, cantumkan uji disolusi yang digunakan.

TRAGAKAN

Tragacanth

Gom tragakan [9000-65-1]

Tragakan adalah eksudat kering gom dari *Astragalus gummifer* Labillardiere atau spesies Asiatic lain dari *Astragalus* (Familia Leguminosae).

Pemerian Tidak berbau; mempunyai rasa tawar; seperti lendir.

Karakteristik botani

Tragakan Fragmen, datar, lamela, kadang-kadang melengkung atau helaian lurus atau spiral melengkung

dengan ketebalan dari 0,5 mm sampai 2,5 mm; warna putih hingga kuning muda, bening dan susunannya bertonjolan, patahannya pendek. Lebih mudah diserbukkan apabila dipanaskan pada suhu hingga 50°: tidak berbau, rasa tawar seperti lendir.

Jaringan Helaian tragakan menjadi lunak dalam air dan menjadi lengket dalam air atau *gliserin P*, terbentuk banyak lamela dan sedikit butiran-butiran tepung.

Serbuk tragakan Putih hingga putih kekuningan. Bila diamati di dalam tetesan air, menunjukkan sejumlah fragmen angular dari musilago dengan lamela melingkar atau tidak beraturan, kadang-kadang butiran tepung berdiameter sampai 25 µm sebagian besar sederhana, sferis hingga elip, kadang-kadang berkumpul 2 butir sampai 4 butir, beberapa butir mengembang dan beberapa diantaranya berubah. Serbuk menunjukkan beberapa atau tidak ada fragmen jaringan tanaman berlignin (Gom India).

Identifikasi Tambahkan 1 g zat ke dalam 50 mL air: akan mengembang dan terbentuk musilago yang halus, hampir serba sama, kental dan tembus cahaya, bebas dari fragmen-fragmen sel.

Batas mikroba <51> Tidak boleh mengandung *Salmonella sp* dan *Escherichia coli*.

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

Timbal <401> Tidak lebih dari 10 bpj.

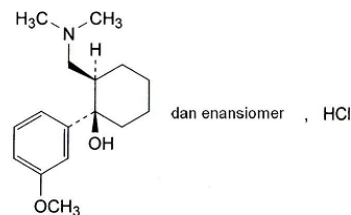
Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 40 bpj.

Gom karaya Didihkan 1 g zat dengan 20 mL air hingga terbentuk musilago, tambahkan 5 mL *asam hidroklorida P* dan didihkan kembali campuran selama 5 menit: tidak terjadi warna merah muda atau merah.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

TRAMADOL HIDROKLORIDA

Tramadol Hydrochloride



(±)-*cis*-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoksifenil)siklo-heksanol hidroklorida [36282-47-0]