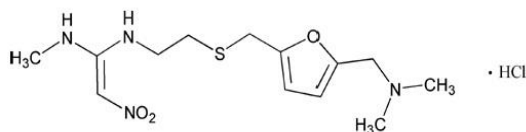


RANITIDIN HIDROKLORIDA

Ranitidine Hydrochloride



N-[2-[[[5-[(Dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]etil]-*N*'-metil-2-nitro-1,1-etenadiamina, hidroklorida [66357-59-3]
 $C_{13}H_{22}N_4O_3S \cdot HCl$ BM 350,87

Ranitidin Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 97,5 % dan tidak lebih dari 102,0% $C_{13}H_{22}N_4O_3S \cdot HCl$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur, putih sampai kuning pucat; praktis tidak berbau; peka terhadap cahaya dan kelembapan. Melebur pada suhu lebih kurang 140° disertai peruraian.

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; agak sukar larut dalam etanol.

Baku pembanding Ranitidin Hidroklorida BPFI; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. Senyawa Sejenis A Ranitidin BPFI. Senyawa Sejenis B Ranitidin. Senyawa Sejenis C Ranitidin BPFI.

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 Ranitidin Hidroklorida BPFI.

B. Spektrum serapan ultraviolet (1 dalam 100.000), menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada Ranitidin Hidroklorida BPFI; daya serap masing-masing dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 229 nm dan 315 nm berbeda tidak lebih dari 3,0%.

C. Menunjukkan reaksi Klorida 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 (1 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,75%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

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

Senyawa organik mudah menguap <471> Metode IV Memenuhi syarat.

Cemaran organik Lakukan Kromatografi lapis tipis seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran etilasetat P-isopropil alkohol P-amonium hidroksida P-air (25:15:5:1).

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam metanol P hingga kadar 22,3 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah Ranitidin Hidroklorida BPFI larutkan dalam metanol P hingga kadar 0,22 mg per mL.

Enceran larutan baku Buat pengenceran Larutan baku dalam metanol P masing-masing hingga kadar 110 µg (Enceran larutan baku A); 66 µg (Enceran larutan baku B); dan 11 µg (Enceran larutan baku C) per mL.

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah Senyawa Sejenis A Ranitidin BPFI dalam metanol P hingga kadar 1,27 mg per mL.

Larutan identifikasi Timbang saksama sejumlah Senyawa Sejenis B Ranitidin BPFI dalam metanol P hingga kadar 1 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL Larutan uji, Larutan baku, Enceran larutan baku dan Larutan identifikasi pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran silika gel P setebal 0,25 mm. Totolkan terpisah 10 µL Larutan uji dan tambahkan 10 µL Larutan resolusi di atas totolan tersebut. Biarkan totolan kering dan masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi Fase gerak biarkan Fase gerak merambat hingga tidak kurang dari 15 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan Fase gerak menguap. Paparkan uap iodum hingga bercak tampak. Amati lempeng, bandingkan intensitas tiap bercak Larutan uji dengan bercak utama Larutan baku; Enceran larutan baku A, B dan C; dan Larutan identifikasi. Persyaratan kesesuaian sistem dipenuhi jika terjadi pemisahan sempurna antara bercak utama pada kromatogram campuran Larutan uji dan Larutan resolusi dan jika terlihat bercak dari Enceran larutan baku C. Jika bercak Larutan uji pada nilai R_f yang sama dengan bercak utama Larutan identifikasi, yang tidak lebih besar ukuran dan intensitasnya dari bercak utama Enceran larutan baku A, maka tidak lebih besar 0,5%. Tidak ada bercak lain dari Larutan uji yang mempunyai ukuran dan intensitas lebih besar dari bercak Enceran larutan baku B (0,35). Jumlah intensitas semua bercak lain Larutan uji menunjukkan tidak lebih dari 1,0%.

Penetapan kadar [Catatan Gunakan luas puncak jika dinyatakan respons puncak]. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

Fase gerak Buat campuran metanol P-amonium asetat P 0,1 M (70:30), saring dan awaudarkan. Jika

perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. *Larutan baku* Timbang saksama sejumlah *Ranitidin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak*, jika perlu encerkan bertahap dengan *Fase gerak*, hingga kadar lebih kurang 0,112 mg (setara dengan 0,100 mg ranitidin basa) per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Ranitidin Hidroklorida BPFI* dan *Senyawa Sejenis C Ranitidin BPFI*, larutkan dalam *Fase gerak*, jika perlu encerkan bertahap dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,112 mg per mL dan 0,01 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 112 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Masukkan 1,0 mL larutan ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 322 nm dan kolom 4,6 mm x 20 cm sampai 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam luas puncak seperti tertera pada *Prosedur: resolusi, R*, antara puncak ranitidin hidroklorida dan senyawa sejenis C ranitidin tidak kurang dari 1,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan puncak ranitidin hidroklorida tidak lebih dari 2,0; jumlah lempeng teoritis ditentukan dari puncak ranitidin hidroklorida tidak kurang 700 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih 2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, ukur luas puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, $C_{13}H_{22}N_4O_3S.HCl$, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_u}{r_s}\right) 1000C$$

r_u dan r_s berturut-turut adalah luas puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C adalah kadar *Ranitidin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*.

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

INJEKSI RANITIDIN Ranitidine Injection

Injeksi Ranitidin adalah larutan steril ranitidin hidroklorida dalam *Air untuk Injeksi*, mengandung ranitidin, $C_{13}H_{22}N_4O_3S$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ranitidin Hidroklorida BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Ranitidin BPFI*. *Senyawa Sejenis C Ranitidin BPFI*. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik. Penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi]. Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Identifikasi

A. Harga R_f bercak utama yang diperoleh pada *Larutan uji* dalam uji *Cemaran organik* sesuai dengan *Larutan baku*.

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

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 7,0 unit Endotoksin FI per mg ranitidin.

pH <1071> Antara 6,7 dan 7,3.

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

Cemaran organik 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>.

Penjerap Campuran kromatografi silika gel setebal 0,25 mm.

Larutan uji Sejumlah volume injeksi yang diukur saksama, encerkan dengan air hingga kadar ranitidin 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 A Ranitidin 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* dan *E*, sejumlah volume *Larutan uji*, yang setara dengan 250 µg ranitidin, pada lempeng. Pada lempeng yang sama tapi pada titik penotolan yang lain, totolkan sejumlah volume yang sama *Larutan uji*, dan tambahkan 10 µL *Larutan resolusi* diatas totolan tersebut. Lakukan

penetapan *Cemaran organik* seperti yang tertera pada *Ranitidin Hidroklorida*. Amati lempeng 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 *Injeksi*.

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 respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, ranitidin $C_{13}H_{22}N_4O_3S$, dalam jumlah injeksi yang digunakan, dengan rumus:

$$\left(\frac{r_u}{r_s}\right) \left(\frac{L}{D}\right) \left(\frac{314,40}{350,87}\right) C$$

r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; 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; 314,40 dan 350,87 berturut-turut adalah bobot molekul ranitidin dan ranitidin hidroklorida; C adalah kadar *Ranitidin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *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.

TABLET RANITIDIN HIDROKLORIDA

Ranitidine Hydrochloride Tablets

Tablet Ranitidin Hidroklorida mengandung ranitidin hidroklorida, $C_{13}H_{22}N_4O_3S.HCl$, setara dengan 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*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa Sejenis A Ranitidin BPFI*. *Senyawa Sejenis C Ranitidin BPFI*.

Identifikasi

A. Harga R_f bercak utama *Larutan uji* sama dengan harga R_f bercak utama *Larutan baku* seperti yang tertera pada *Cemaran organik*.

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

C. Kocok sejumlah serbuk tablet setara lebih kurang 100 mg ranitidin dengan 2 mL air dan saring: filtrat menunjukkan reaksi *Klorida* cara A, B dan C seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL air.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{13}H_{22}N_4O_3S$, yang terlarut dengan mengukur filtrat larutan uji, jika perlu encerkan dengan air dan serapan larutan baku *Ranitidin Hidroklorida BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 314 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{13}H_{22}N_4O_3S$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Fase gerak Buat campuran *etil asetat P – isopropil alkohol P – amoniumhidroksida P – air* (25:15:5:1).

Larutan uji Kocok sejumlah tablet dengan sejumlah *metanol P* hingga larut sempurna dan saring, hingga diperoleh larutan yang mengandung ranitidin 20 mg per mL (setara dengan ranitidin hidroklorida 22,4 mg per mL).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ranitidin Hidroklorida BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 0,22mg per mL.

Enceran larutan baku Buat seri pengenceran *Larutan baku* dalam *metanol P* masing-masing hingga kadar 110 µg per mL (*Enceran larutan baku A*); 66 µg per mL (*Enceran larutan baku B*); 22 µg per mL (*Enceran larutan baku C*); 11 µg per mL (*Enceran larutan baku D*).

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis A Ranitidin BPFI*, larutkan dalam *metanol P* hingga kadar 1,27 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji*, *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku A, B, C, dan D* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Totolkan terpisah 10 µL *Larutan uji* dan tambahkan 10 µL *Larutan resolusi* di atas totolan tersebut. Biarkan kering dan masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat hingga tidak kurang dari 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan fase gerak menguap. Paparkan uap *iodum P* hingga bercak tampak. Amati lempeng, bandingkan intensitas bercak lain dari *Larutan uji* dengan bercak utama *Larutan baku* dan *Enceran larutan baku A, B, C, dan D*. Persyaratan kesesuaian sistem dipenuhi jika terjadi pemisahan sempurna antara bercak utama pada kromatogram campuran *Larutan uji* dan *Larutan resolusi* dan jika bercak dapat diamati pada *Enceran larutan baku D* dan tidak ada bercak lain yang menunjukkan intensitas lebih besar dari *Enceran larutan baku A* (0,5%), dan tidak ada bercak lain yang menunjukkan intensitas lebih besar dari *Enceran larutan baku B* (0,3%). Jumlah intensitas seluruh bercak lain dari *Larutan uji* menunjukkan tidak lebih dari 2,0%.

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 Ranitidin Hidroklorida*.

Larutan uji Timbang saksama 10 tablet, larutkan dengan 250 mL *Fase gerak*. Kocok dan campur hingga tablet hancur sempurna dan saring. Encerkan larutan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Fase gerak* hingga diperoleh larutan dengan kadar yang sama dengan *Larutan baku*.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, ranitidin, C₁₃H₂₂N₄O₃S, dalam tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \left(\frac{L}{D}\right) \left(\frac{314,40}{350,87}\right) C$$

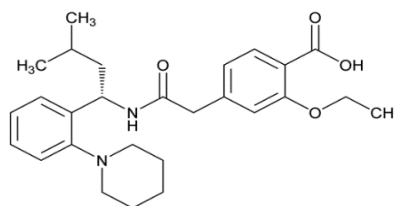
r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; L adalah jumlah ranitidin dalam mg per tablet yang tertera pada etiket; D adalah kadar ranitidin dalam mg per mL *Larutan uji* (berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket per tablet dan faktor pengenceran); 314,40 dan 350,87 berturut-

turut adalah bobot molekul ranitidin dan ranitidin hidroklorida; C adalah kadar *Ranitidin Hidroklorida BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*.

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

REPAGLINIDA

Repaglinide



(+)-2-Etoksi- α -[[*(S)*- α -isobutil-*o*-piperidinobenzil] karbamoil]-*p*-asam toluat [135062-02-1].

C₂₇H₃₆N₂O₄

BM 452,59

Repaglinida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₂₇H₃₆N₂O₄, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Padatan putih sampai hampir putih, meleleh pada lebih kurang 132-136°.

Kelarutan Larut dalam metanol.

Baku pembanding *Repaglinida BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya. *Senyawa Sejenis A Repaglinida BPFI*. *Senyawa Sejenis B Repaglinida BPFI*. *Senyawa Sejenis C Repaglinida BPFI*. *Senyawa Sejenis E Repaglinida BPFI*.

Identifikasi

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

B. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan kesesuaian sistem* seperti diperoleh pada *Kemurnian enansiomer*.

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

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan pada suhu 600° ± 25°.

Logam berat <231> *Metode III* Tidak lebih dari 10 bpj.