

Larutan uji ke dalam kromatograf, ukur respons puncak utama. Hitung jumlah parasetamol, $C_8H_9NO_2$, dalam tiap mL suspensi yang digunakan dengan rumus:

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

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

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

TABLET PARASETAMOL

Tablet Asetaminofen Paracetamol Tablets

Tablet Parasetamol mengandung Parasetamol $C_8H_9NO_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Parasetamol BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.

Identifikasi

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

B. Triturat sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg parasetamol dengan 50 mL *metanol P*, saring; filtrat memenuhi uji *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>, gunakan fase gerak campuran *diklorometan P-metanol P* (4:1).

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *Dapar fosfat pH 5,8*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 30 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_8H_9NO_2$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Parasetamol BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 243 nm.

Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_8H_9NO_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Untuk tablet kunyah

Media disolusi: 900 mL *Dapar fosfat pH 5,8*.

Alat tipe 2: 75 rpm.

Waktu: 45 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_8H_9NO_2$ yang terlarut dengan mengukur serapan alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Parasetamol BPFI* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 243 nm.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_8H_9NO_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

4-Aminofenol Memenuhi syarat. Lakukan penetapan seperti tertera pada **4-Aminofenol dalam Sediaan Parasetamol** <310>.

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

Fase gerak Buat campuran air-metanol *P* (3:1), saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

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

Larutan uji persediaan Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg parasetamol, masukkan ke dalam labu tentukur 200-mL, tambahkan lebih kurang 100 mL *Fase gerak*, kocok selama 10 menit menggunakan pengocok mekanik, sonikasi selama 5 menit. Encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Kadar larutan lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah *Larutan uji persediaan* encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,01 mg per mL. Saring larutan melalui penyaring dengan porositas 0,5 μ m atau lebih halus, buang 10 mL filtrat pertama. Gunakan larutan jernih sebagai *Larutan uji*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 243 nm dan kolom 3,9 mm $\times$ 30 cm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom tidak kurang dari 1000 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak lebih dari 2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ L) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, parasetamol, $C_8H_9NO_2$ dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

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

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

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

Penandaan Jika pada etiket tertera tablet kunyah, kunyah sebelum ditelan.

TABLET PARASETAMOL DAN KOFEIN

Tablet Asetaminofen dan Kofein Paracetamol and Caffeine Tablets

Tablet Parasetamol dan Kofein mengandung parasetamol, $C_8H_9NO_2$, dan kofein, $C_8H_{10}N_4O_2$, masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Parasetamol BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya. *Kofein BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya; *4-Aminofenol BPFI*.

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

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL air

Alat tipe 2: 100 rpm

Waktu: 60 menit

Prosedur Lakukan penetapan jumlah, $C_8H_9NO_2$, dan $C_8H_{10}N_4O_2$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, *Larutan baku internal*, *Pengencer*, *Larutan baku persediaan*, *Sistem kromatografi*, dan *Larutan kesesuaian sistem* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku Pipet 20 mL *Larutan baku persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan 3 mL *Larutan baku internal*, dan 20 mL air. Kocok dan biarkan selama 30 detik. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda dan kocok. Gunakan larutan sebelum 8 jam.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan 3 mL *Larutan baku internal* dan 20 mL *Pengencer*, campur dan biarkan selama 30 detik. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda hingga kadar parasetamol dan kofein masing-masing berturut-turut adalah 0,1 mg per mL dan 0,1 J mg per mL, dimana J adalah *Larutan baku persediaan*.

Prosedur Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*, kecuali suntikkan *Larutan baku* dan *Larutan uji*

dalam uji *Disolusi*. Hitung jumlah dalam mg parasetamol, $C_8H_9NO_2$, dan kofein, $C_8H_{10}N_4O_2$ yang terlarut 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 perbandingan respons puncak parasetamol atau kafein terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Parasetamol BPFI* atau *Kofein BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar parasetamol atau kafein dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut masing-masing tidak kurang dari 75% (Q), $C_8H_9NO_2$, dan, $C_8H_{10}N_4O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

4-Aminofenol Memenuhi syarat. Lakukan penetapan seperti tertera pada *4-Aminofenol dalam Sediaan Parasetamol* <310>.

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

Fase gerak Buat campuran air-metanol P - asam asetat glasial P (69:28:3), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku internal Timbang saksama sejumlah asam benzoat P, larutkan dan encerkan dengan metanol P hingga kadar lebih kurang 6 mg per mL.

Pengencer Campuran metanol P - asam asetat glasial P (95:5).

Larutan baku persediaan Timbang saksama masing-masing sejumlah *Parasetamol BPFI* dan *Kofein BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar parasetamol dan kofein berturut-turut adalah 0,25 mg per mL dan 0,25 J mg per mL. J adalah perbandingan kadar kofein dengan parasetamol dalam mg per tablet dari yang tertera pada etiket.

Larutan baku Pipet 20 mL *Larutan baku persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan 3 mL *Larutan baku internal*, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda dan campur. Larutan mengandung berturut-turut 0,1 mg *Parasetamol BPFI* dan 0,1 J *Kofein BPFI* tiap mL.

Larutan uji Timbang dan serbuk haluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 250 mg parasetamol, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan lebih kurang 75 mL *Pengencer*, kocok selama 30 menit menggunakan pengocok mekanik. Encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda, kocok. Pipet 2 mL larutan ke dalam labu tentukur 50-mL,

kebiruan, kemudian larutan menjadi berwarna biru tua.

C. Tambahkan *kalium heksasianoferat(II) LP* ke dalam larutan garam tembaga(II): terbentuk endapan coklat kemerahan yang tidak larut dalam asam encer.

Timbal

A. Tambahkan asam sulfat 2 N ke dalam larutan garam timbal: terbentuk endapan putih yang tidak larut dalam asam hidroklorida 3 N atau asam nitrat 2 N, tetapi larut dalam *natrium hidroksida 1 N* hangat dan dalam *amonium asetat LP*.

B. Tambahkan *kalium kromat LP* ke dalam larutan garam timbal bebas atau hampir bebas asam mineral: terbentuk endapan kuning yang tidak larut dalam *asam asetat 6 N* tetapi larut dalam *natrium hidroksida 1 N*.

Tiosianat Tambahkan *besi(III) klorida LP* ke dalam larutan tiosianat: terjadi warna merah yang tidak rusak oleh asam mineral yang cukup pekat.

Tiosulfat

A. Tambahkan *asam hidroklorida P* ke dalam larutan tiosulfat: terbentuk endapan putih yang segera berubah menjadi kuning, dan terbentuk belerang dioksida yang menghitamkan kertas saring yang dibasahi dengan *raksa(I) nitrat LP*.

B. Tambahkan *besi(III) klorida LP* ke dalam larutan tiosulfat: terjadi warna ungu tua yang cepat hilang.

Zink

A. Tambahkan *hidrogen sulfida LP* dan *natrium asetat P* ke dalam larutan garam zink: terbentuk endapan putih, yang tidak larut dalam *asam asetat P*, tetapi larut dalam asam hidroklorida 3 N.

B. Tambahkan *amonium sulfida LP* ke dalam larutan netral atau alkalis: terbentuk endapan putih seperti pada uji A.

C. Tambahkan *kalium heksasianoferat(II) LP* ke dalam larutan garam zink: terbentuk endapan putih yang tidak larut dalam asam hidroklorida 3 N.

PENETAPAN SISA PEMIJARAN <301>

Penetapan sisa pemijaran/abu sulfat ini menggunakan prosedur untuk mengukur jumlah sisa zat yang tidak menguap dari contoh bila contoh dipijarkan dengan penambahan asam sulfat sesuai dengan prosedur yang diuraikan di bawah ini.

Uji ini biasanya digunakan untuk menentukan kandungan cemaran anorganik dalam zat organik

Prosedur Pijarkan krus yang sesuai (sebagai contoh silika, kuarsa atau porselen) pada $600 \pm 50^\circ$ selama 30 menit, dinginkan krus dalam desikator dan timbang saksama. Timbang saksama 1 g sampai 2 g zat atau

sejumlah seperti yang tertera pada masing-masing monografi ke dalam krus.

Basahkan contoh dengan sejumlah kecil, umumnya 1 mL *asam sulfat P*, kemudian panaskan perlahan-lahan sampai contoh mengarang sempurna, dinginkan. Kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi, basahkan residu dengan sejumlah kecil, umumnya 1 mL *asam sulfat P*, panaskan hati-hati sampai tidak terbentuk asap putih, dan pijarkan pada $600 \pm 50^\circ$ kecuali dinyatakan pada temperatur yang khusus pada masing-masing monografi sampai residu habis terbakar. Pastikan bahwa api tidak diproduksi setiap saat selama prosedur. Dinginkan krus dalam desikator, timbang saksama dan hitung persentasi sisa. Jika jumlah sisa yang diperoleh lebih dari batas yang ditetapkan pada masing-masing monografi, kecuali dinyatakan lain, basahkan lagi sisa dengan *asam sulfat P*, panaskan dan pijarkan seperti sebelumnya selama 30 menit, sehingga perbedaan penimbangan dua berturut-turut tidak lebih dari 0.5 mg atau hingga persen dari sisa memenuhi batas pada masing-masing monografi.

Lakukan pemijaran dalam lemari asam berventilasi baik, tetapi terlindung dari aliran udara dan pada suhu serendah mungkin agar pembakaran karbon terjadi sempurna. Dapat menggunakan tanur, jika diinginkan dan untuk pemijaran akhir direkomendasikan menggunakan suhu pada $600 \pm 50^\circ$.

Kalibrasi tanur dapat dilakukan menggunakan pengukur suhu digital yang sesuai dan termokopel kerja yang dikalibrasi terhadap termokopel baku yang dapat ditelusuri ke National Institute of Standards and Technology.

Periksa ketepatan pengukuran dan pengendalian sirkuit tanur dengan memeriksa posisi di dalam tanur pada suhu kontrol yang ditetapkan untuk penggunaan. Pilih posisi letak zat yang sesuai dengan metode yang digunakan. Toleransi $\pm 25^\circ$ pada setiap posisi yang diukur.

UJI BATAS 4-AMINOFENOL DALAM SEDIAAN MENGANDUNG PARASETAMOL <310>

PENDAHULUAN

Bab ini menjelaskan prosedur dan kriteria keberterimaan (batas) untuk menguji produk degradasi utama dari parasetamol yaitu 4-aminofenol yang merupakan suatu cemaran hasil hidrolisis parasetamol.

PENYIAPAN LARUTAN

Semua larutan yang mengandung parasetamol atau 4-aminofenol harus terlindung dari cahaya dan hanya

dapat disimpan jika didukung oleh data kestabilan larutan yang didapat selama verifikasi pada kondisi aktual yang digunakan. Buat larutan segar. Buang larutan setelah 4 jam atau sesuai dengan data kestabilan larutan. [Catatan Untuk kestabilan larutan, lihat “Penyesuaian Kromatografi” di bawah.]

Dapar Timbang saksama sejumlah *natrium nitrat dihidrat P* dan *asam sitrat anhidrat P*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar berturut-turut lebih kurang 4,0 g per L dan 1,5 g per L.

Pengencer Campuran *Dapar* dan *asetonitril P* (9:1).

Larutan A Timbang saksama 600 mg *kalium fosfat monobasa P* dan 820 mg *natrium fosfat dibasa P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Larutan memiliki pH 7,0 dan kadar larutan lebih kurang 10 mM.

Larutan B Gunakan air.

Larutan C Gunakan *asetonitril P*.

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

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *4-Aminofenol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 25 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar larutan lebih kurang 2,5 µg per mL.

Larutan uji persediaan Ukur saksama sejumlah *parasetamol* dari sediaan yang diuji, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL. [Catatan Masukkan komponen dari *Pengencer* ke dalam sediaan obat yang telah ditimbang terlebih dahulu, kemudian diikuti dengan penambahan komponen lain untuk mempertahankan komposisi *Dapar* dan *Asetonitril P* untuk mencapai volume akhir sesuai komposisi *Pengencer*.]

[Catatan Direkomendasikan *Larutan uji* dan *Larutan baku* disiapkan dalam jangka waktu singkat contoh 30 menit untuk setiap sampel sediaan yang diuji.]

Larutan baku Pipet 25,0 mL *Larutan uji persediaan* dan 15,0 mL *Larutan baku persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring dengan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm, buang 3 mL filtrat pertama.

Larutan uji Pipet 25,0 mL *Larutan uji persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring dengan penyaring yang sesuai dengan porositas 0,45 µm, buang 3 mL filtrat pertama.

METODE KROMATOGRAFI

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor UV 300 nm dan kolom 4,6 mm × 15 cm berisi bahan pengisi L85 dengan ukuran partikel 5 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Larutan C (%)
0	90	5	5
5	90	5	5
7	10	10	80
7,1	90	5	5
10	90	5	5

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan “*signal to noise*” puncak 4-aminofenol tidak kurang dari 20. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak 4-aminofenol dan puncak terdekat tidak kurang dari 1,0; faktor ikutan puncak 4-aminofenol tidak lebih dari 1,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5,0%. [Catatan Waktu retensi 4-aminofenol antara 4,2 dan 5,3 menit.]

Prosedur Suntikkan secara berurutan sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase 4-aminofenol, C₆H₇NO, relatif terhadap parasetamol dalam sediaan yang digunakan dengan rumus:

$$\left[\frac{r_u}{(r_s - r_u)} \right] \times \left(\frac{W_s}{W_u} \right) \times 100$$

r_u dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak 4-aminofenol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *W_s* adalah jumlah 4-Aminofenol BPFI yang ditambahkan ke dalam *Larutan baku* dalam mg; dan *W_u* adalah jumlah parasetamol dalam *Larutan uji* dalam mg.

Kriteria keberterimaan 4-Aminofenol tidak lebih dari 0,15%, kecuali dinyatakan lain dalam monografi.

PENGATURAN KROMATOGRAFI

Waktu retensi 4-aminofenol dapat diatur untuk mencapai spesifisitas dari matriks sediaan yang diuji. Hal ini dimungkinkan pada ketentuan dalam *Kromatografi* <931> untuk pengaturan kondisi kromatografi dan dimaksudkan untuk mendukung pengukuran yang fleksibel jika dibutuhkan. Saran untuk merubah waktu retensi 4-aminofenol terdapat dalam *Tabel 1*. Penggunaan sistem fase gerak *ternary* memungkinkan adanya perubahan terhadap kekuatan ionik (air dari *Larutan B*) dan kekuatan organik