

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 yang sama.

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

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*.

Hilangkan persyaratan

Cemaran organik mudah menguap <471> *Metode IV* Memenuhi syarat.

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.

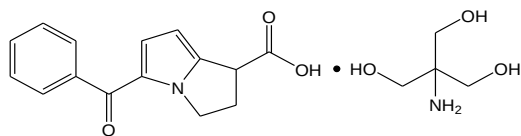
*Tiap mL natrium hidroksida 0,1 N
setara dengan 25,43 mg C₁₆H₁₄O₃*

Perubahan

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

KETOROLAK TROMETAMIN

Ketorolac Tromethamine



(±)-5-benzoyl-2,3-dihidro-1H-pirolizin-1-asam karboksilik, campur dengan 2-amino-2-(hidroksimetil) -1,3-propanadiol (1:1) [74103-07-4]

C₁₅H₁₃NO₃.C₄H₁₁NO₃

BM 376,40

Ketorolak Trometamin mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,5%, $C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$, dihitung terhadap zat kering.

Pemerian Serbuk hablur putih sampai hampir putih.

Kelarutan Mudah larut dalam air dan metanol; sukar larut dalam etanol, etanol mutlak dan tetrahidrofuran; praktis tidak larut dalam aseton, diklorometan, toluen, etilasetat, dioksan, heksan, butilalkohol dan asetonitril.

Perubahan

Baku pembanding *Ketorolak Trometamin BPFI*, Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya.

Perubahan

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat kering dan didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ketorolak Trometamin BPFI*.

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

C. *Uji trometamin* Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi lapis tipis <281>*.

Fase gerak Buat campuran *diklorometana P-aseton P-asam asetat glasial P* (95:5:2).

Penjerap Campuran *silika gel G* setebal 0,25 mm.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ketorolak Trometamin BPFI*, larutkan dan encerkan dalam campuran *diklorometana P-metanol P* (2:1) hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah *ketorolak trometamin*, larutkan dan encerkan dalam campuran *diklorometana P-metanol P* (2:1) hingga kadar lebih kurang 5 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 40 μ L *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang berisi *Fase gerak* dan biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan biarkan kering. Semprot lempeng dengan *ninhidrin P* 30 mg per mL dalam *etanol P* yang dibuat segar dan panaskan lempeng pada suhu 150° selama lebih kurang 2

hingga 5 menit: bercak kuning dengan batas merah muda sampai ungu *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

pH <1071> Antara 5,7 dan 6,7; lakukan penetapan menggunakan larutan zat (1 dalam 100).

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan dalam hampa udara pada suhu 60° selama 3 jam.

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

Hilangkan persyaratan

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Hilangkan persyaratan

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

Hilangkan persyaratan

Kemurnian kromatografi Tidak lebih dari 0,1% untuk analog 1-keto ketorolak atau analog 1-hidroksi ketorolak; tidak lebih dari 0,5% untuk cemaran lain dan tidak lebih dari 1,0% untuk jumlah semua cemaran. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

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

Prosedur Lakukan kromatografi terhadap *Larutan uji* seperti tertera pada *Prosedur* dalam *Penetapan kadar* selama tiga kali waktu retensi ketorolak dan ukur respons semua puncak.

Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat, dengan rumus:

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

F adalah faktor respons masing-masing puncak cemaran relatif terhadap ketorolak; *r_i* adalah respons puncak untuk masing-masing cemaran; dan *r_s* adalah jumlah semua respons puncak cemaran dan puncak utama ketorolak; nilai *F* untuk analog 1-keto ketorolak, analog 1-hidroksi ketorolak, puncak

cemaran dengan waktu retensi relatif 0,5 dan 0,66 terhadap ketorolak berturut-turut adalah 0,52; 0,67; 2,2 dan 0,91.

Tambahkan persyaratan

Cemaran organik Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. [*Catatan Lindungi larutan dari pengaruh cahaya.*]

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

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf, lakukan kromatografi selama tidak kurang dari 3 kali waktu retensi ketorolak, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam ketorolak trometamin dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji*; r_T adalah jumlah seluruh respons puncak dari *Larutan uji*; F adalah faktor respons relatif seperti tertera pada *Tabel*.

Tabel

Nama	Waktu Retensi Relatif	Faktor Respons Relatif	Batas (%)
Cemaran yang memiliki waktu retensi relatif 0,54	0,54	2,2	0,5
Ketorolak-1-hidroksi analog	0,63	0,67	0,1
Cemaran yang memiliki waktu retensi relatif 0,66	0,66	0,91	0,5
Ketorolak-1-keto analog	0,89	0,52	0,1
Cemaran lain yang tidak spesifik	-	1,0	0,5
Ketorolak trometamin	1,0	1,0	-
Total cemaran	-	-	1,0

Perubahan

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. [Catatan Lindungi larutan dari cahaya.]

Dapar Larutkan 5,75 g *amonium fosfat monobasa P* dalam 1000 mL air. Atur pH hingga 3,0 dengan penambahan *asam fosfat P*.

Fase gerak Buat campuran *Dapar-tetrahidrofur* *P* (70:30), saring dan awaudarakan.

Pengencer Buat campuran air-*tetrahidrofur* *P* (70 :30).

Larutan kesesuaian sistem Masukkan 100 mL air, 100 mL *diklorometana P*, 30 mg *Ketorolak Trometamin BPFI* dan 1 mL *asam hidroklorida 1 N* ke dalam corong pisah 250 mL. Tutup, kocok dan biarkan lapisan terpisah. Pindahkan lapisan bawah *diklorometana* ke dalam labu kaca borosilikat bersumbat dan buang lapisan atas. Paparkan lapisan *diklorometana* pada sinar matahari langsung selama 10 sampai 15 menit. Pipet 1 mL ke dalam vial. Uapkan pada udara terbuka atau dengan aliran gas *nitrogen P* hingga kering. Tambahkan 1 mL *Pengencer* dan aduk hingga larut. [Catatan Larutan ini disimpan pada lemari pendingin dan dapat digunakan selama kromatogram yang diperoleh seperti tertera pada Prosedur sesuai dengan kromatogram dari identifikasi puncak analog 1-keto *ketorolak* dan analog 1-hidroksi *ketorolac* dan pengukuran resolusi antara analog 1-keto *ketorolak* dan *ketorolak*.]

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ketorolak Trometamin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 0,4 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. *Kromatograf cair kinerja tinggi* dilengkapi dengan detektor 313 nm dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi *L7* dengan ukuran partikel 5 µm dan pertahankan suhu kolom pada 40°. Laju alir lebih kurang 1,5 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur resolusi, *R*, antara analog 1-keto *ketorolak* dan *ketorolak* tidak kurang dari 1,5 [Catatan Waktu retensi relatif analog *ketorolak* 1-hidroksi, analog *ketorolak* 1-keto, dan *ketorolak* berturut-turut adalah lebih kurang 0,63; 0,89 dan 1,0. Jika perlu lakukan penyesuaian hingga waktu retensi *ketorolac* antara 8-12 menit]. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons

puncak seperti tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom dari puncak analit tidak kurang dari 5500 lempeng teoritis 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-persentase ketorolak trometamin, $C_{15}H_{13}NO_3.C_4H_{11}NO_3$ dalam zat 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 utama *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Ketorolak Trometamin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar ketorolak trometamin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, simpan pada suhu 25°, masih diperbolehkan pada suhu antara 15° dan 30°.

INJEKSI KETOROLAK TROMETAMIN

Ketorolac Tromethamine Injection

Injeksi Ketorolak Trometamin adalah larutan steril ketorolak trometamin. Mengandung ketorolak trometamin, $C_{15}H_{13}NO_3.C_4H_{11}NO_3$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera dalam etiket.

Perubahan

Baku pembanding *Ketorolak Trometamin BPFI*, Simpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung cahaya. *Senyawa sejenis A Ketorolak BPFI*; $C_{19}H_{22}N_2O_5$; 358,39. *Senyawa sejenis B Ketorolak BPFI*; $C_{14}H_{13}NO_2$; 227,26. *Senyawa sejenis C Ketorolak BPFI*; $C_{14}H_{11}NO_2$; 225,24. dan *Senyawa sejenis D Ketorolak BPFI*; $C_{14}H_{13}NO$; 211,26. *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi.] Rekonstitusi semua isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Perubahan

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet puncak ketorolak pada *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 5,8 unit Endotoksin FI per mg ketorolak trometamin.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat; lakukan penetapan dengan *Penyaringan membran* seperti tertera pada *Uji Sterilitas*.

pH <1071> Antara 6,9 dan 7,9.

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

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

Tambahkan persyaratan

Cemaran organik Masing-masing cemaran dan total cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Lindungi larutan dari cahaya.].

Fase gerak dan Pengencer Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Ketorolak Trometamin BPFi*, *Senyawa Sejenis A Ketorolak BPFi*, *Senyawa Sejenis B Ketorolak BPFi*, *Senyawa Sejenis C Ketorolak BPFi* dan *Senyawa Sejenis D Ketorolak BPFi*, masukkan kedalam labu tentukur terpisah yang sesuai. Tambahkan ke dalam tiap labu *metanol-P* sejumlah 4% dari volume labu. Sonikasi dan encerkan dengan *Pengencer* hingga diperoleh kadar *Ketorolak Trometamin BPFi*, *Senyawa Sejenis A Ketorolak BPFi*, *Senyawa Sejenis B Ketorolak BPFi*, *Senyawa Sejenis C Ketorolak BPFi* dan *Senyawa Sejenis D Ketorolak BPFi* masing-masing 0,10 mg per mL.

Larutan baku Pipet Larutan baku persediaan masing-masing *Ketorolak Trometamin BPFi*, *Senyawa Sejenis A Ketorolak BPFi*, *Senyawa Sejenis B*

Ketorolak BPFI, Senyawa Sejenis C Ketorolak BPFI dan Senyawa Sejenis D Ketorolak BPFI, encerkan dengan Pengencer hingga kadar masing-masing lebih kurang 0,2 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah larutan injeksi, encerkan dengan Pengencer hingga kadar setara dengan 0,2 mg per mL ketorolak trometamin.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: resolusi, R , antara senyawa sejenis C dan ketorolak tidak kurang dari 2 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,8% untuk masing-masing puncak. [Catatan Waktu retensi relatif seperti tertera pada Tabel].

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 100 µL) Larutan uji dan Larutan baku ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung persentase senyawa sejenis A ketorolak, senyawa sejenis B ketorolak, senyawa sejenis C ketorolak dan senyawa sejenis D ketorolak dalam injeksi dengan rumus:

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

r_i dan r_s berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis A ketorolak, senyawa sejenis B ketorolak, senyawa sejenis C ketorolak dan senyawa sejenis D ketorolak dalam Larutan uji dan Larutan baku; C_s adalah kadar masing-masing senyawa sejenis dalam mg per mL Larutan baku; C_U adalah kadar ketorolak trometamin dalam mg per mL Larutan uji berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket. Hitung persentase cemaran lain dalam injeksi dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak dari masing-masing cemaran lain dalam Larutan uji; r_s adalah respons puncak ketorolak dalam Larutan baku; C_s adalah kadar Ketorolak Trometamin BPFI dalam mg per mL Larutan baku; C_U adalah kadar ketorolak trometamin dalam mg per mL Larutan uji berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Tabel

Nama	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
Senyawa sejenis A Ketorolak	0,4	0,20
Senyawa sejenis B Ketorolak	0,6	0,5
Senyawa sejenis C Ketorolak	0,8	0,5
Ketorolak	1,0	-
Senyawa sejenis D Ketorolak	2,1	0,20
Cemaran lain tidak spesifik	-	0,20
Total cemaran	-	1,50

[Catatan Abaikan cemaran yang kurang dari 0,05%]

Perubahan

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. [Catatan Lindungi larutan dari cahaya.]

Fase gerak Buat campuran *metanol P*-air-asam asetat glasial *P* (55:44:1). Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ketorolak Trometamin BPFI*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar 0,05 mg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah volume injeksi, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar setara dengan lebih kurang 0,05 mg per mL *Ketorolak trometamin*

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, untuk *Identifikasi B* gunakan detektor foto “*dioda Array*” pada 200-600 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. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*. faktor ikutan puncak ketorolak 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 100 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase ketorolak trometamin, $C_{15}H_{13}NO_3.C_4H_{11}NO_3$, dalam tiap mL injeksi 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 ketorolak dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Ketorolak Trometamin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar ketorolak trometamin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal, sebaiknya dari kaca Tipe I, pada suhu ruang **terkendali**, terlindung cahaya.

TABLET KLOMIFEN SITRAT

Clomiphene Citrate Tablets

Tablet Klomifen Sitrat mengandung klomifen sitrat, $C_{26}H_{28}ClNO.C_6H_8O_7$, tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% dari jumlah tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding *Klomifen Sitrat BPFI*; simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis A Klomifen BPFI*; $C_{26}H_{29}NO.HCl$; 407,98.

Perubahan

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan ultraviolet puncak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Perubahan

Disolusi<1231>

Media disolusi: 900 mL air.

Alat tipe 1: 100 rpm.

Waktu: 30 menit.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Klomifen Sitrat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asam hidroklorida* 0,1 N hingga kadar mendekati *Larutan uji*.

Larutan uji Pipet sejumlah alikot, saring melalui penyaring yang sesuai.