

Ukur tidak kurang tiga kali, intensitas emisi dari *Larutan uji* dan *Larutan baku* menggunakan nyala asetilen-udara, pada panjang gelombang 766,5 nm. Siapkan kurva kalibrasi dari nilai rata-rata yang diperoleh dari pembacaan *Larutan baku* dan tetapkan kadar kalium dalam *Larutan uji*.

Magnesium dan logam alkali tanah Tidak lebih dari 100 bpj, dihitung sebagai kalsium.

Dapar amonia-amonium klorida pH 10,0 Timbang 5,4 g *amonium klorida P* masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dalam 20 mL air, tambahkan 20 mL *amonium hidroksida P* dan encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Pada 200 mL air, tambahkan 0,1 g *hidroksilamin hidroklorida P*, 10 mL *Dapar amonia-amonium klorida pH 10,0*, 1 mL *zink sulfat 0,1 M* dan 0,15 g *eriokrom hitam P*. Panaskan sampai lebih kurang 40°. Titrasikan larutan ini dengan *dinatrium edetat 0,01 M LV* sampai warna ungu berubah menjadi warna biru tua yang jelas. Tambahkan 10,0 g *natrium klorida P* dalam 100 mL air pada larutan ini. Jika warna berubah menjadi ungu, titrasikan larutan dengan *dinatrium edetat 0,01 M LV* sampai titik akhir berwarna biru tua. Volume *dinatrium edetat 0,01 M LV* yang digunakan pada titrasi kedua tidak lebih dari 2,5 mL.

Nitrit

Larutan uji Pada 10 mL larutan yang disiapkan untuk uji *Kejernihan larutan*, tambahkan 10 mL air.

Prosedur Lakukan penetapan dengan cara *Spektrofotometri UV* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan hamburan cahaya <1191>*. Ukur serapan larutan pada panjang gelombang serapan maksimum 354 nm; serapan tidak lebih dari 0,01.

Sulfat [Catatan Semua larutan yang digunakan dalam penetapan ini harus disiapkan menggunakan air destilasi.] Tidak lebih dari 200 bpj.

Larutan baku sulfat Masukkan 181 mg *kalium sulfat P* ke dalam labu tentukur-100 mL, tambahkan beberapa mL air, aduk untuk melarutkan, encerkan dengan air sampai tanda. Segera sebelum digunakan pipet 10 mL larutan, ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan air sampai tanda, campur. Larutan ini mengandung 10 µg sulfat per mL.

Larutan natrium klorida Timbang sejumlah *natrium klorida P*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 50 mg per mL.

Larutan barium klorida Timbang sejumlah *barium klorida P*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 250 mg per mL.

Larutan baku Pada 1,5 mL *Larutan baku sulfat*, tambahkan 1 mL *Larutan barium klorida*, kocok, diamkan selama 1 menit. Pada 2,5 mL suspensi yang dihasilkan, tambahkan 15 mL *Larutan baku sulfat* dan 0,5 mL *asam asetat 5 N*, campur.

Larutan uji Pada 1,5 mL *Larutan baku sulfat*, tambahkan 1 mL *Larutan barium klorida*, kocok, diamkan selama 1 menit. Pada 2,5 mL suspensi yang dihasilkan, tambahkan 15 mL *Larutan natrium klorida* dan 0,5 mL *asam asetat 5 N*, campur. Setelah 5 menit kekeruhan pada *Larutan uji* tidak lebih keruh dari yang dihasilkan oleh *Larutan baku*.

Logam berat <371> Metode I Tidak lebih dari 5 bpj.

Susut pengeringan <1121> Tidak lebih dari 0,5%; lakukan pengeringan pada suhu 105° selama 2 jam, menggunakan 1 g zat.

Endotoksin bakteri <201> Memenuhi syarat uji *Endotoksin bakteri* seperti tertera pada sediaan yang menggunakan natrium klorida. Jika pada etiket tertera natrium klorida harus diproses lebih lanjut untuk pembuatan sediaan injeksi, tingkat endotoksin bakteri memenuhi syarat uji *Endotoksin bakteri <201>* dalam rentang dosis yang sesuai seperti tertera pada monografi sediaan yang menggunakan natrium klorida.

Sterilitas Jika pada etiket tertera natrium klorida steril, memenuhi syarat *Uji Sterilitas <71>* dalam rentang dosis yang sesuai seperti tertera pada monografi sediaan yang menggunakan natrium klorida.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, larutkan dalam 50 mL air. Titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV* seperti tertera pada *Titrimetri <711>*. Tetapkan titik akhir secara potensiometrik.

Tiap mL perak nitrat 0,1 N setara dengan 5,844 mg NaCl

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Cantumkan pada etiket jika natrium klorida dimaksudkan untuk penggunaan pembuatan sediaan injeksi, larutan dialisis peritoneal, larutan hemodialisis atau larutan hemofiltrasi. Cantumkan pada etiket, bahwa natrium klorida harus mengalami proses lebih lanjut selama penyiapan bentuk sediaan injeksi untuk memastikan tingkat yang dapat diterima dari endotoksin bakteri. Untuk natrium klorida steril harus dinyatakan pada etiket.

INJEKSI NATRIUM KLORIDA

Sodium Chloride Injection

Injeksi Natrium Klorida adalah larutan steril natrium klorida dalam *air untuk injeksi*. Tidak mengandung zat antimikroba. Mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% NaCl dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *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 Menunjukkan reaksi *Natrium* cara A dan B, dan *Klorida* cara A, B dan C seperti yang tertera pada *Uji Identifikasi umum* <291>.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 0,5 unit *Endotoksin FI* per mL jika pada etiket dinyatakan jumlah natrium klorida dalam sediaan injeksi antara 0,5% dan 0,9%; dan tidak lebih dari 3,6 unit *Endotoksin FI* per mL jika pada etiket dinyatakan jumlah natrium klorida dalam sediaan injeksi antara 3,0% dan 24,3%.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,0.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat.

Besi <331> Tidak lebih dari 2 bpj, lakukan penetapan menggunakan *Larutan uji* sebagai berikut: encerkan 5,0 mL injeksi dengan air hingga 45 mL dan tambahkan 2 mL *asam hidroklorida P*.

Logam berat <371> *Metode I* Tidak lebih dari 10 bpj, dihitung terhadap jumlah natrium klorida, lakukan penetapan sebagai berikut: Masukkan sejumlah volume injeksi yang setara dengan 1,0 g natrium klorida ke dalam wadah yang sesuai, jika perlu uapkan hingga volume lebih kurang 20 mL, tambahkan 2 mL *asam asetat 1 N*, kemudian encerkan dengan air hingga 25 mL. Lakukan seperti yang tertera pada penetapan *Uji Batas logam berat* <371> dalam hal ini gunakan 1 mL *Larutan baku timbal* (10 µg Pb) dalam *Larutan baku* dan dalam *Larutan monitor*.

Syarat lain Memenuhi syarat seperti yang tertera pada *Injeksi*.

Penetapan kadar Pipet sejumlah volume injeksi setara dengan lebih kurang 90 mg natrium klorida, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer. Jika perlu tambahkan air kurang lebih 10 mL, tambahkan 10 mL *asam asetat glasial P*, 75 mL *metanol P*, dan 3 tetes *Eosin LV*, campur. Titrasi dengan *perak nitrat 0,1 N LV* hingga titik akhir berwarna merah muda.

*Tiap mL perak nitrat 0,1 N LV
setara dengan 5,844 mg NaCl*

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah dosis tunggal kaca atau plastik, sebaiknya dari kaca Tipe I atau II.

Penandaan Pada etiket tertera kadar osmolar total dalam mOsmol per l. Jika jumlahnya tidak lebih dari 100 mL atau jika pada etiket tertera tidak untuk injeksi langsung, tetapi harus diencerkan sebelum digunakan, etiket dapat mencantumkan kadar total osmolar dalam mOsmol per mL.

INJEKSI RINGER

Injeksi Natrium Klorida Majemuk Ringer Injection

Injeksi Ringer adalah larutan steril natrium klorida, kalium klorida, dan kalsium klorida dalam *Air untuk Injeksi*, tiap 100 mL mengandung tidak kurang dari 323,0 mg dan tidak lebih dari 354,0 mg natrium (Na, setara dengan tidak kurang dari 820,0 mg dan tidak lebih dari 900,0 mg NaCl), tidak kurang dari 14,9 mg dan tidak lebih dari 16,5 mg kalium (K, setara dengan tidak kurang dari 28,5 mg dan tidak lebih dari 31,5 mg KCl), tidak kurang dari 8,20 mg dan tidak lebih dari 9,80 mg kalsium (Ca, setara dengan tidak kurang dari 30,0 mg dan tidak lebih dari 36,0 mg CaCl₂·2H₂O) dan tidak kurang dari 523,0 mg dan tidak lebih dari 580,0 mg klorida (Cl, sebagai NaCl, KCl dan CaCl₂·2H₂O). Injeksi Ringer tidak boleh mengandung bahan antimikroba. [Catatan *Injeksi Ringer* mengandung ion kalsium, klorida, kalium dan natrium berturut-turut setara dengan lebih kurang 4,5; 156; 4 dan 147,5 miliekuivalen per liter. Larutkan 8,6 g natrium klorida; 300 mg kalium klorida dan 330 mg kalsium klorida dalam *Air untuk Injeksi* hingga 1000 mL, saring hingga jernih, masukkan dalam wadah yang sesuai dan sterilkan].

Baku pembanding *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 Untuk *Natrium*, dan *Kalium* dengan reaksi nyala; untuk *Kalsium* dengan reaksi amonium oksalat; untuk *Klorida* dengan reaksi *Klorida* cara A, atau B, atau C seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum* <291>.

Endotoksin bakteri <201> Mengandung tidak lebih dari 0,5 unit *Endotoksin FI* per mL.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,5.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 0,3 bpj; lakukan penetapan dengan menguapkan 67 mL hingga lebih kurang 20 mL, tambahkan 2 mL *asam asetat 1 N* dan encerkan dengan air hingga 25 mL.

dihilangkan kelebihan larutan dengan diperas dan dikeringkan dengan vakum pada suhu kamar, masukkan ke dalam tabung pembersih (c) dengan jarak 2 mm diantara kedua gumpalan. Beri pelumas pada kedua sambungan (b) dan (d) dengan pelumas yang sesuai untuk pelarut organik, dan sambung unit pembersih dengan tabung penjerap (e). Pindahkan 3,0 mL *perak dietilditiokarbamat LP* ke dalam tabung penjerap. Tambahkan 3,0 g zink granul (20 mesh) ke dalam campuran di dalam labu, segera sambung unit pembersih dan biarkan pelepasan hidrogen dan pengembangan warna terjadi pada suhu ruang selama 45 menit. Putar labu secara perlahan dengan interval waktu selama 10 menit. Lepaskan tabung penjerap dari generator dan unit pembersih dan pindahkan larutan absorpsi ke dalam sel absorpsi 1 cm. Warna merah yang dihasilkan oleh *Larutan uji* tidak lebih intensif dari yang dihasilkan *Larutan baku*. Bila diperlukan atau diinginkan, ukur absorpsi pada panjang gelombang serapan maksimum antara 535 nm dan 540 nm menggunakan spektrofotometer yang sesuai atau kolorimeter, menggunakan *perak dietilditiokarbamat LP* sebagai blangko.

Zat Kimia Pengganggu Logam atau garam logam seperti kromium, kobalt, tembaga, raksa, molibdenum, nikel, valadium dan perak dapat mengganggu pelepasan arsen. Antimon dalam bentuk stibin menghasilkan pengganggu positif pada pengembangan warna menggunakan *perak dietilditiokarbamat LP*. Bila diperkirakan terdapat antimon, warna merah yang dihasilkan dalam 2 larutan *perak dietilditiokarbamat* dapat dibandingkan pada panjang gelombang serapan maksimum antara 535 nm dan 540 nm menggunakan kolorimeter yang sesuai, dimana pada panjang gelombang ini gangguan yang disebabkan oleh stibin dapat diabaikan.

Metode II

Catatan:

- (1) *Perhatian Lakukan dengan hati-hati. Beberapa zat dapat bereaksi dengan ledakan yang membahayakan jika dicampur dengan hidrogen peroksida.*
- (2) *Apabila terdapat campuran mengandung halogen gunakan suhu lebih rendah pada saat memanaskan zat uji dengan asam sulfat P, hindari mendidihnya campuran dan tambahkan hidrogen peroksid dengan hati-hati sebelum terjadi pengarangn, untuk mencegah hilangnya arsen trivalen.*
- (3) *Apabila zat uji bereaksi dengan asam sulfat 5 mL sangat cepat, dan sudah terjadi pengarangn pada penambahan 5 mL asam sulfat P sebelum pemanasan, sebagai pengganti gunakan 10 mL asam sulfat encer dingin (1 dalam 2) dan tambahkan beberapa tetes hidrogen peroksida P sebelum pemanasan.*

Larutan baku Pipet 3,0 mL *Larutan baku arsen* ke dalam labu generator, tambah 2 mL *asam sulfat P*, campur dan tambahkan sejumlah *hidrogen peroksida P* yang digunakan dalam pembuatan *Larutan uji*. Panaskan campuran hingga terjadi asap putih tebal, dinginkan tambahkan perlahan-lahan 10 mL air, dan panaskan lagi sampai terjadi asap putih tebal. Ulangi prosedur dengan menggunakan 10 mL air untuk menghilangkan sisa hidrogen peroksida. Dinginkan dan encerkan dengan air sampai 35 mL.

Larutan uji Jika tidak dinyatakan lain dalam masing-masing monografi masukkan ke dalam labu generator sejumlah zat uji, dalam g, dihitung menggunakan rumus:

$$\frac{3.0}{L}$$

dimana L adalah batasan arsen dalam bpg. Tambahkan 5 mL *asam sulfat P* dan beberapa manik kaca, ekstraksi dalam lemari asam, lebih baik menggunakan lempeng pemanas dan pada suhu tidak lebih dari 120° hingga terjadi pengarangn. (Mungkin diperlukan asam sulfat berlebih untuk membasahkan zat uji secara sempurna, tetapi jumlah volume yang ditambahkan tidak lebih 10 mL). Tambahkan hati-hati tetes demi tetes *hidrogen peroksida P* biarkan reaksi terjadi dan panaskan kembali diantara penetesan. (Tambahkan dengan sangat hati-hati beberapa tetes pertama dengan mencampur secukupnya, untuk menghindari reaksi cepat). Hentikan pemanasan bila terbentuk busa berlebih. Bila reaksi berkurang, panaskan hati-hati, goyangkan labu sesekali untuk mencegah zat melekat pada dinding labu yang kontak dengan pemanasan. Pertahankan kondisi oksidasi setiap saat selama digesti, jika campuran menjadi coklat atau gelap tambahkan *hidrogen peroksida P* sedikit demi sedikit. Lanjutkan digesti hingga zat organik terurai, naikan suhu lempeng pemanas secara bertahap hingga asap dari belerang trioksida dibebaskan dan larutan menjadi tidak berwarna atau berwarna kuning pucat. Dinginkan, tambahkan hati-hati 10 mL air, campur dan uapkan sekali lagi hingga terjadi asap tebal. Ulangi prosedur ini untuk menghilangkan sisa hidrogen peroksida. Dinginkan, tambahkan hati-hati 10 mL air, bilas dinding labu dengan beberapa mL air, dan encerkan dengan air hingga 30 mL.

Prosedur Lakukan seperti yang tertera pada *Metode I*

Zat Kimia Pengganggu Lihat seperti yang tertera pada *Metode I*.

UJI BATAS BESI <331>

Uji batas besi digunakan untuk menunjukkan bahwa kandungan besi, dalam bentuk besi(III) atau

besi(II) tidak lebih dari batas besi yang tertera pada masing-masing monografi. Penetapan dilakukan dengan membandingkan secara visual dengan larutan yang dibuat khusus dari *Larutan baku besi*.

Pereaksi khusus

Larutan baku besi Larutkan 863,4 mg besi(III) amonium sulfat P [$\text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$] dalam air, tambahkan 10 mL asam sulfat 2 N dan encerkan dengan air hingga 100,0 mL. Pipet 10 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 1000-mL, tambahkan 10 mL asam sulfat 2 N, encerkan dengan air sampai tanda. Tiap mL larutan ini mengandung 10 µg Fe.

Larutan amonium tiosianat Larutkan 30 g amonium tiosianat P dalam air hingga 100 mL.

Larutan baku Pipet 1 mL *larutan baku besi* (10 µg Fe) ke dalam tabung pembanding warna 50 mL, encerkan dengan air hingga 45 mL, tambahkan 2 mL asam hidroklorida P dan campur.

Larutan uji Masukkan sejumlah larutan uji seperti tertera pada masing-masing monografi ke dalam tabung pembanding warna 50 mL, bila perlu encerkan dengan air hingga 45 mL; atau larutkan sejumlah g zat dalam air hingga 45 mL yang dihitung dengan rumus:

$$\frac{1,0}{1000L}$$

L adalah batas besi dalam persen. Tambahkan 2 mL asam hidroklorida P dan campur.

Prosedur ke dalam masing-masing tabung yang berisi *Larutan baku* dan *Larutan uji*, tambahkan 50 mg amonium peroksida sulfat P dan 3 mL *Larutan amonium tiosianat* dan campur: warna yang terjadi pada *Larutan uji* tidak lebih gelap dari *Larutan baku*.

UJI BATAS ETILEN OKSIDA DAN DIOKSAN <342>

Prosedur berikut ini digunakan untuk menetapkan jumlah residu etilen oksida dan dioksan dalam sediaan yang dibuat dari etilen oksida. Kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi, gunakan *Metode I*.

Metode I

[Peringatan Etilen oksida adalah zat toksik dan mudah terbakar. Siapkan larutan ini dengan hati-hati di dalam lemari asam berventilasi baik. Lindungi tangan dan wajah dengan memakai sarung tangan polietilen dan masker yang sesuai. Simpan semua larutan dalam wadah kedap udara, pada suhu antara 4° sampai 8°].

[Catatan Sebelum menggunakan polietilen glikol 200 P pada pengujian ini, hilangkan semua komponen mudah menguap dengan menempatkan 500 mL

polietilen glikol 200 P dalam labu alas bulat 1000 mL dan sambungkan labu dengan penguap berputar, pertahankan pada suhu 60° dan vakum 10-20 mmHg selama 6 jam].

Larutan Asetaldehida Asetaldehida P 10 µg per mL [Catatan Siapkan segera sebelum digunakan].

Larutan etilen oksida persediaan Buat larutan etilen dioksida 2,5 mg per g yang disiapkan dengan cara sebagai berikut: Tara Erlenmeyer bersumbat kaca, tambahkan 50 mL polietilen glikol 200 P, dan timbang kembali Erlenmeyer. Masukkan 5 mL etilen oksida P cair dalam gelas piala 100 mL dinginkan dalam campuran natrium klorida P dan es (1:3). Masukkan 300 µl (250 mg) etilen oksida cair P pada polietilen glikol 200 P, aduk perlahan-lahan sampai tercampur. Sumbat Erlenmeyer, timbang kembali labu dan tetapkan jumlah etilen dioksida yang diabsorpsi dengan adanya perbedaan berat. Atur berat campuran dengan menambahkan polietilen glikol 200 P sampai 100,0 g, sumbat Erlenmeyer dan goyang hati-hati sampai tercampur. [Catatan Isi botol pendingin bertekanan dengan etilen oksida cair dan simpan dalam lemari pembeku bila tidak digunakan. Gunakan sepotong kecil film polietilen untuk melindungi cairan dari kontak dengan karet penutup. Gunakan peralatan yang telah didinginkan bila diperlukan. Buat larutan persediaan segera sebelum digunakan, dan simpan dalam lemari pendingin].

Larutan etilen oksida Tara Erlenmeyer bersumbat kaca dan dinginkan dalam lemari pendingin. Tambahkan 35 mL polietilen glikol 200 P, dan timbang kembali labu. Masukkan 1 g *Larutan persediaan etilen dioksida* dingin ke dalam Erlenmeyer bersumbat. Atur berat campuran dengan menambahkan polietilen glikol 200 P sampai 50,0 g, sumbat kembali, goyang hati-hati sampai tercampur. Pindahkan 10 g larutan ini pada labu tentukur 50-mL. Tambahkan 30 mL air dan campur. Encerkan dengan air sampai tanda, dan campuran yang diperoleh mengandung etilen oksida lebih kurang 10 µg per mL. [Catatan Gunakan peralatan yang telah didinginkan jika diperlukan. Buat segera sebelum digunakan].

Larutan dioksan 500 µg per mL dioksan P.

Larutan Baku A Masukkan 0,1 mL *Larutan etilen oksida* ke dalam vial "headspace" bertekanan 10-mL. [Catatan Vial berukuran lain misalnya vial "headspace" bertekanan 22-mL dapat digunakan, tergantung kondisi operasional. Akan tetapi harus digunakan "headspace" berukuran sama untuk *Larutan baku A*, *Larutan baku B* dan *Larutan uji*]. Tambahkan 0,1 mL *Larutan Asetaldehida* dan 0,1 mL *Larutan dioksan*, tutup vial.

Larutan Baku B Timbang 1,0 g zat uji, masukkan ke dalam vial "headspace" bertekanan 10-mL dan tambahkan 0,1 mL *Larutan etilen oksida*; 0,1 mL *Larutan dioksan* dan 1,0 mL *N,N*-dimetilasetamida P, tutup vial.