

Pengencer Campuran 200 mL *Dapar*, 60 mL air dan 200 mL 1-propanol *P*, masukkan ke dalam labu tentukur 1000-mL, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda. Buat dan simpan larutan pada suhu tidak di bawah 20°. [Catatan *Pertahankan suhu tidak di bawah 20° selama penyiapan dan penyimpanan Larutan uji dan Larutan baku.*]

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 20 mg *Artemeter BPFI* dan 120 mg *Lumefantrin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan lebih kurang 85 mL *Pengencer*, sonikasi sampai larut, biarkan sampai suhu ruang, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 20 mg artemeter (atau 120 mg lumefantrin), masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, tambahkan 85 mL *Pengencer*, sonikasi selama 20 menit, biarkan sampai suhu ruang dan encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm, buang beberapa mL filtrat pertama.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 210 nm untuk 28 menit pertama dan detektor 380 nm untuk menit selanjutnya; kolom berukuran 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1,3 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut :

Waktu (menit)	Fase gerak A (%)	Fase gerak B (%)
0 – 28	60	40
28 – 29	60 – 0	40 – 100
29 – 45	0	100
45 – 46	0 – 60	100 – 40
46 – 55	60	40

Lakukan kromatografi pada *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi artemeter dan lumefantrin berturut-turut lebih kurang 19 menit dan 34 menit, simpangan baku relatif pada lima kali 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 artemeter, C₁₆H₂₆O₅, dan lumefantrin, C₃₀H₃₂Cl₃NO, dalam tablet dengan rumus:

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

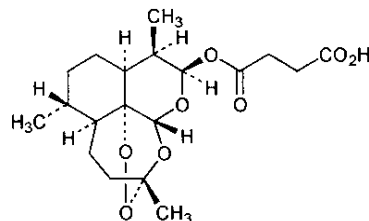
r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak artemeter atau lumefantrin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Artemeter BPFI* atau

Lumefantrin BPFI dalam mg per mL *Larutan baku* dan C_U adalah kadar artemeter atau lumefantrin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah untuk injeksi yang sesuai, tertutup baik, terlindung cahaya.

ARTESUNAT

Artesunate



(3*R*, 5*aS*, 6*R*, 8*aS*, 9*R*, 10*S*, 12*R*, 12*aR*)-Dekahidro-3,6,9-trimetil-3,12-epoksi-12*H*-pirano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepin-10-ol, hidrogen suksinat. [88495-63-0]

C₁₉H₂₈O₈

BM 384,4

Artesunat mengandung tidak kurang dari 96,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₁₉H₂₈O₈, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur; putih.

Kelarutan Sangat sukar larut dalam air; sangat mudah larut dalam diklorometan; mudah larut dalam etanol dan dalam aseton.

Baku pembanding *Artesunat BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis A Artesunat BPFI*. *Senyawa Sejenis B Artesunat BPFI*. *Senyawa Sejenis C Artesunat BPFI*. *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.

Identifikasi

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

B. Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Campuran etanol *P*–toluen *P*–ammonia *P* (70:30:1,5).

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Artesunat BPFI*, larutkan, dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan, dan encerkan dengan *metanol P* hingga kadar lebih kurang 1,0 mg per mL.

Penampak bercak Pada 55 mL *metanol P*, tambahkan perlahan 10 mL *asam asetat glasial P* dan 5 mL *asam sulfat P*, dinginkan hingga suhu ruang. Secara terpisah tambahkan 0,5 mL *anisaldehida P* pada 30 mL *metanol P*. Campur kedua larutan segera. Simpan larutan dalam wadah terlindung cahaya, buat larutan segera sebelum digunakan.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 1 µL *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng *silika gel 60 P*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf berisi *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, keringkan di udara atau gunakan aliran udara dingin. Semprot lempeng dengan *Penampak bercak* dan panaskan lempeng pada suhu 120° selama 5 menit, amati: bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*.

C. Larutkan lebih kurang 0,1 g zat dalam 40 mL *etanol mutlak P*, kocok dan saring. Pada sebagian filtrat, tambahkan lebih kurang 0,5 mL *hidroksilamin klorida LP* dan 0,25 mL *natrium hidroksida P 8%*. Didihkan di atas tangas air, dinginkan, tambahkan 5 tetes *asam hidroklorida 2 N* dan 2 tetes *besi(III) klorida P 5%*: terjadi warna cokelat kemerahan.

D. Uapkan sebagian larutan yang diperoleh pada *Uji C* di atas tangas air hingga volume lebih kurang 5 mL. Teteskan beberapa tetes larutan ke dalam cawan porselen putih, tambahkan satu tetes larutan *vanilin P 5%* dalam *asam sulfat P* yang dibuat segera sebelum digunakan: terjadi warna merah.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 2,5 unit Endotoksin FI per mg artesunat.

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

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat.

Air <1031> *Metode Ia* Tidak lebih dari 0,5%; lakukan penetapan menggunakan 2,0 g zat.

pH <1071> Antara 3,5 dan 4,5; lakukan penetapan menggunakan 10 mg per g suspensi zat dalam air.

Rotasi optik <1081> Antara +4,5° dan +6,5°; lakukan penetapan menggunakan 10 mg per mL larutan zat dalam diklormetan.

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

Larutan uji Buat seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan pembanding Pipet lebih kurang 1 mL *Larutan uji*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah **Senyawa Sejenis A Artesunat BPFI**, **Senyawa Sejenis B Artesunat BPFI**, dan *Artesunat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,1 mg per mL; 0,1 mg per mL; dan 1 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan puncak terhadap lembah tidak kurang dari 5,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Waktu retensi relatif cemaran organik terhadap artesunat tertera pada *Tabel* berikut:

Tabel

Cemaran organik	Waktu retensi relatif
10-epi-artenimol	0,58
Senyawa sejenis A artesunat	0,91
Senyawa sejenis B artesunat	1,30
Senyawa sejenis C artesunat	2,7

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Larutan pembanding* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram lebih kurang 4 kali waktu retensi artesunat dan ukur semua respons puncak. Pada kromatogram *Larutan uji*: respons puncak 10-epi-artenimol dan senyawa sejenis A artesunat tidak lebih besar dari respons puncak utama *Larutan pembanding* (1,0%); respons puncak senyawa sejenis B artesunat tidak lebih besar dari 0,5 kali respons puncak utama *Larutan pembanding* (0,5%); respons puncak senyawa sejenis C artesunat dikali dengan faktor koreksi 0,07 tidak lebih besar dari 0,2 kali respons puncak utama *Larutan pembanding* (0,2%); respons puncak cemaran lain selain puncak utama tidak lebih besar dari 0,2 kali respons puncak utama *Larutan pembanding* (0,2%); jumlah respons puncak cemaran lain selain puncak utama tidak lebih besar dari 2 kali respons puncak utama *Larutan pembanding* (2,0%). Abaikan respons puncak kurang dari 0,05 kali respons puncak utama *Larutan pembanding* (0,05%).

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

Dapar Buat larutan kalium fosfat monobasa P 1,36 mg per L, atur pH hingga 3,0 dengan penambahan asam fosfat P.

Fase gerak Campuran asetonitril P–Dapar (44:56), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 40 mg Artesunat BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan asetonitril P sampai tanda.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 40 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan asetonitril P sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 216 nm dan kolom berukuran 4,6 mm x 10 cm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 3 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1,0 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada lima kali 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 lebih kurang 4 kali waktu retensi artesunat dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase artesunat, C₁₉H₂₈O₈, dalam zat dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak utama Larutan uji dan Larutan baku; C_S adalah kadar Artesunat BPFI dalam mg per mL Larutan baku dan C_U adalah kadar artesunat dalam mg per mL Larutan uji berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya, dan disegel.

Penandaan Jika sesuai, pada etiket dicantumkan zat bebas bakteri endotoksin dan/atau steril.

ARTESUNAT UNTUK INJEKSI

Artesunate for Injection

Artesunat untuk Injeksi adalah serbuk steril mengandung artesunat, C₁₉H₂₈O₈, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding Artesunat BPFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari

pendingin. Senyawa Sejenis A Artesunat BPFI. Senyawa Sejenis B Artesunat BPFI. Senyawa Sejenis C Artesunat BPFI. 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.

Identifikasi

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

B. Lakukan seperti tertera pada Uji B dalam Artesunat.

C. Lakukan seperti tertera pada Uji C dalam Artesunat.

D. Lakukan seperti tertera pada Uji D dalam Artesunat.

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 2,5 unit Endotoksin FI per mg artesunat.

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

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan pembanding Pipet lebih kurang 1 mL Larutan uji, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan asetonitril P sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah Senyawa Sejenis A Artesunat BPFI, Senyawa Sejenis B Artesunat BPFI dan Artesunat BPFI, larutkan dan encerkan dengan asetonitril P hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,1 mg per mL; 0,1 mg per mL dan 1 mg per mL.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Lakukan kromatografi terhadap Larutan kesesuaian sistem, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: perbandingan puncak terhadap lembah tidak kurang dari 5,0. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada lima kali penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Waktu retensi relatif cemaran organik terhadap artesunat tertera pada Tabel berikut:

Tabel

Cemaran organik	Waktu retensi relatif
10-epi-artenimol	0,58
Senyawa sejenis A artesunat	0,91
Senyawa sejenis B artesunat	1,30
Senyawa sejenis C artesunat	2,7

