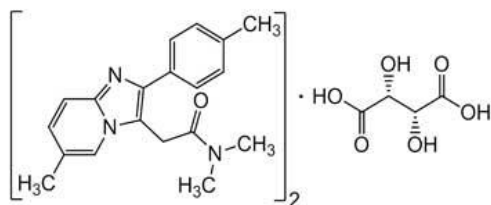


Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang terkendali, terlindung dari panas dan kelembaban.

Tambahan monografi

ZOLPIDEM TARTRAT

Zolpidem Tartrate



Bis[*N,N*-dimetil-2-[6-metil-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]asetamid] (2*R*,3*R*)-2,3-dihidroksibutanadioat [99294-93-6]
 $C_{42}H_{48}N_6O_8$ BM 764,87

Zolpidem Tartrat mengandung tidak kurang dari 98,5% dan tidak lebih dari 101,0%, $C_{42}H_{48}N_6O_8$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Serbuk hablur, putih atau hampir putih; bersifat higroskopis.

Kelarutan Sukar larut dalam air; agak sukar larut dalam metanol; praktis tidak larut dalam metilen klorida.

Baku pembanding Zolpidem Tartrat BPFI; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat pada suhu $5^\circ \pm 3^\circ$, terlindung cahaya. Flunitrazepam BPFI. Senyawa sejenis A Zolpidem BPFI; $C_{19}H_{21}N_3O$; 307,39.

Identifikasi Lakukan identifikasi A dan C atau B dan C.

A. Larutkan lebih kurang 100 mg zat dalam 10 mL asam hidroklorida 0,1 N, tambahkan 10 mL air. Tambahkan tetes demi tetes 1 mL amonium hidroksida (encerkan 14 g amonium hidroksida pekat minimum 30% b/b NH_3 dengan air hingga 100 mL), sambil diaduk. Saring dan kumpulkan endapan. Bilas endapan dengan air, keringkan dalam oven pada suhu 105° selama 2 jam: spektrum serapan inframerah endapan yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromida P, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada Zolpidem Tartrat BPFI yang diperlakukan sama.

B. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi lapis tipis seperti yang tertera pada Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis <281>.

Fase gerak Buat campuran dietilamina P-sikloheksan P-etil asetat P (10:45:45).

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 50 mg Zolpidem Tartrat BPFI, masukkan ke dalam

labu tentukur 10-mL, larutkan dalam 5 mL metanol P. Tambahkan 0,1 mL dietilamina P, encerkan dengan metanol P sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 50 mg Flunitrazepam BPFI, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dalam 5 mL metilen klorida P dan encerkan dengan metilen klorida P sampai tanda. Campur 1 mL larutan ini dengan 1 mL Larutan baku.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dalam 5 mL metanol P. Tambahkan 0,1 mL dietilamina P, encerkan dengan metanol P sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 μ L Larutan baku, Larutan kesesuaian sistem dan Larutan uji pada lempeng kromatografi silika gel F₂₅₄. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan Fase gerak, biarkan Fase gerak merambat hingga dua per tiga tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm: harga *R_f* dan ukuran bercak utama Larutan uji sesuai dengan Larutan baku. Uji dinyatakan absah jika pada Larutan kesesuaian sistem, dua bercak utama terpisah.

C. Larutkan lebih kurang 100 mg zat dalam 1 mL metanol P, panaskan perlahan: 0,1 mL larutan menunjukkan reaksi Tartrat cara C seperti tertera pada Uji Identifikasi Umum <291>.

Kejernihan larutan <881> Harus jernih; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat dengan cara: trituras 250 mg zat dan 125 mg asam tartrat P, larutkan dalam 20 mL air dan encerkan dengan air hingga 25 mL. [Catatan Lindungi larutan dari cahaya dan lakukan penetapan segera]

Warna dan Akromisitas <1291> Metode III warna larutan tidak lebih intensif dari Larutan padanan W6 atau V6; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat dengan cara: trituras 0,25 g zat dan 0,125 g asam tartrat P, larutkan dalam 20 mL air dan encerkan dengan air hingga 25 mL. [Catatan Lindungi larutan dari cahaya dan lakukan penetapan segera]

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 3,0%; lakukan penetapan menggunakan 500 mg zat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat.

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

Larutan asam fosfat Buat larutan asam fosfat P dengan kadar 5,6 g per liter.

Fase gerak Buat campuran asetonitril P-metanol P-Larutan asam fosfat (18:23:59). Atur pH hingga

5,5 dengan penambahan *triethylamin P*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 5 mg *Senyawa Sejenis A Zolpidem BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama lebih kurang 5 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Campur 10,0 mL larutan ini dengan 10,0 mL *Larutan baku*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 25 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Larutan pembanding Pipet 2 mL *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Pipet 1 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom (3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 4 µm). 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*: waktu retensi zolpidem lebih kurang 10 menit; waktu retensi relatif asam tartrat dan senyawa sejenis A zolpidem terhadap zolpidem berturut-turut lebih kurang 0,16 dan 0,8; resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A zolpidem dan zolpidem tidak kurang dari 2,0 [Catatan Gunakan kromatogram dari *Larutan kesesuaian sistem* untuk identifikasi senyawa sejenis A zolpidem].

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan uji* dan *Larutan pembanding* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak: masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,5 kali respons puncak utama *Larutan pembanding* (0,1%); total cemaran tidak lebih dari respons puncak utama *Larutan pembanding* (0,2%). Abaikan respons puncak kurang dari 0,25 kali respons puncak utama *Larutan pembanding* (0,05%). Abaikan respons puncak asam tartrat.

Penetapan kadar Timbang saksama lebih kurang 300 mg zat, masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 125-mL, larutkan dalam campuran 20 mL *asam asetat glasial P* dan 20 mL *anhidrida asetat P*. Titrasi dengan *asam perklorat 0,1 N LV*, tetapkan titik akhir secara potensiometrik. Lakukan penetapan blangko.

Tiap mL *asam perklorat 0,1 N* setara dengan 38,24 mg $C_{42}H_{48}N_6O_8$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kedap udara, terlindung cahaya.

Tambahan monografi

TABLET ZOLPIDEM

Zolpidem Tablets

Tablet Zolpidem mengandung zolpidem tartrat, $C_{42}H_{48}N_6O_8$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Zolpidem Tartrat BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat pada suhu $5^\circ \pm 3^\circ$, terlindung cahaya. *Flunitrazepam BPFI*. Senyawa sejenis A *Zolpidem BPFI*; $C_{19}H_{21}N_3O$; 307,39.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi lapis tipis* seperti yang tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi Lapis Tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran *dietilamina P-sikloheksan P-etil asetat P* (10:45:45).

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 15 mg *Zolpidem Tartrat BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 5-mL, larutkan dalam 2,5 mL *metanol P*. Tambahkan 0,05 mL *dietilamina P*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Larutan flunitrazepam Timbang saksama sejumlah *Flunitrazepam BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *diklorometana P* hingga kadar 3,0 mg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Campur satu bagian *Larutan baku* dengan satu bagian *Larutan flunitrazepam*.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 30 mg zolpidem tartrat, masukkan ke dalam tabung sentrifuga, tambahkan 5 mL air, kocok. Sentrifus hingga diperoleh beningan, saring melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm. Masukkan filtrat ke dalam labu tentukur 10-mL, tambahkan 0,1 mL *dietilamin P*, encerkan dengan *metanol P* sampai tanda.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 5 µL *Larutan baku*, *Larutan kesesuaian sistem*, dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi silika gel F_{254} atau silika gel 60 F_{245} . Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan *Fase gerak* merambat hingga 15 cm. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm: harga R_f bercak utama *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku*. Uji dinyatakan absah jika pada *Larutan kesesuaian sistem*, dua bercak utama terpisah.

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

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 mL *asam hidroklorida 0,1 N*

Alat tipe 2: 50 rpm

Waktu: 45 menit

Lakukan penetapan persentase zolpidem tartrat, $C_{42}H_{48}N_6O_8$, yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan asam fosfat Buat larutan *asam fosfat P* dengan kadar 5,6 mg per mL.

Fase gerak Buat campuran *asetonitril P-metanol P-Larutan asam fosfat (18:23:59)*. Atur pH hingga 5,5 dengan penambahan *triethylamin P*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Zolpidem Tartrat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 5,5 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Zolpidem Tartrat BPFI* dan *Senyawa sejenis A Zolpidem BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 50 µg per mL.

Larutan uji Saring sejumlah alikot, jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 5,5 µg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 4 µm. Pertahankan suhu kolom pada 30°. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A zolpidem dan zolpidem tidak kurang 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 zolpidem tartrat, $C_{42}H_{48}N_6O_8$, yang terlarut.

Toleransi Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{42}H_{48}N_6O_8$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

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

Larutan asam fosfat Buat larutan *asam fosfat P* dengan kadar 5,6 mg per mL.

Larutan A Buat campuran *asetonitril P-metanol P-Larutan asam fosfat (18:23:59)*. Atur pH hingga 5,5 dengan penambahan *triethylamin P*, saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan B Gunakan *asetonitril P*.

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

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Zolpidem Tartrat BPFI* dan *Senyawa sejenis A Zolpidem BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Larutan A* hingga kadar masing-masing lebih kurang 50 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 10 mg zolpidem tartrat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 80 mL *Larutan A*, kocok dengan bantuan sonikasi, dan encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda. Saring larutan melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm.

Larutan pembanding 1 Pipet 1 mL *Larutan uji* ke dalam labu tentukur 50-mL, encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda. Pipet 1 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Larutan A* sampai tanda.

Larutan pembanding 2 Campur satu bagian *Larutan pembanding 1* dengan satu bagian *Larutan A*.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm, kolom 3,9 mm x 15 cm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 4 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Kromatograf diprogram sebagai berikut:

Waktu (menit)	Larutan A (%)	Larutan B (%)	Eluasi
0-20	100	0	Isokratik
20-40	100→50	0→50	Gradien Linier
40-45	50	50	Isokratik
45-46	50→100	50→0	Gradien Linier
46-60	100	0	Kesetimbangan kembali

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi zolpidem lebih kurang 10,5 menit; waktu retensi relatif asam tartrat dan senyawa sejenis A zolpidem terhadap zolpidem berturut-turut lebih kurang 0,16 dan 0,8; resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis A zolpidem dan zolpidem tidak kurang dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku*, *Larutan uji*, *Larutan pembanding 1*, dan *Larutan pembanding 2* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Respons puncak selain puncak utama *Larutan uji* tidak lebih besar dari respons puncak utama *Larutan*

pembandingan 1 (0,2%); total respons puncak selain puncak utama *Larutan uji* tidak lebih dari 2,5 kali respons puncak utama *Larutan pembandingan 1* (0,5%). Abaikan respons puncak lebih kecil dari respons puncak utama *Larutan pembandingan 2* (0,1%). Abaikan respons puncak asam tartrat.

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

Larutan asam fosfat, Fase gerak dan *Sistem kromatografi* lakukan seperti tertera pada *Disolusi*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Zolpidem Tartrat BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 10 µg per mL.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah *Zolpidem Tartrat BPFI* dan *Senyawa sejenis A Zolpidem BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar masing-masing lebih kurang 50 µg per mL.

Larutan uji Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 10 mg *zolpidem tartrat*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 80 mL *Fase gerak*, kocok dengan bantuan sonikasi, dan encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda. Saring larutan melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm. Pipet 1 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 10-mL, encerkan dengan *Fase gerak* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak senyawa sejenis *A zolpidem* dan *zolpidem* tidak kurang 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 *zolpidem tartrat*, $C_{42}H_{48}N_6O_8$, dalam tablet 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 *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Zolpidem tartrat BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar *zolpidem tartrat* dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah kedap udara, terlindung cahaya

LAMPIRAN

