

*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 BPF1* dan 120 mg *Lumefantrin BPF1*, 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, C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>, dan lumefantrin, C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>3</sub>NO, dalam tablet dengan rumus:

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

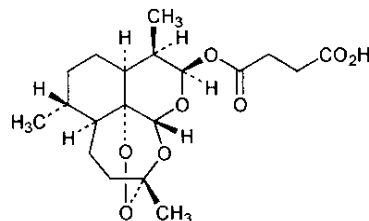
$r_U$  dan  $r_S$  berturut-turut adalah respons puncak artemeter atau lumefantrin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*;  $C_S$  adalah kadar *Artemeter BPF1* atau

*Lumefantrin BPF1* 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-benzodioksepin-10-ol, hidrogen suksinat. [88495-63-0]

C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>8</sub>

BM 384,4

Artesunat mengandung tidak kurang dari 96,0% dan tidak lebih dari 102,0% C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>8</sub>, 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 BPF1*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pendingin. *Senyawa Sejenis A Artesunat BPF1*. *Senyawa Sejenis B Artesunat BPF1*. *Senyawa Sejenis C Artesunat BPF1*. *Endotoksin BPF1*; [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 BPF1*.

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, C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>8</sub>, 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, C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>8</sub>, 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                   |

