

AZITROMISIN UNTUK INJEKSI

Azithromycin for Injection

Azitromisin Untuk Injeksi adalah campuran steril serbuk kering Azitromisin dan zat penstabil yang sesuai. Azitromisin untuk injeksi mengandung Azitromisin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding *Azitromisin BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku. *Azaeritromisin A BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. *Azitromisin N-Oksid BPFI*; *N-Demetilazitromisin BPFI*; *Desosaminilazitromisin BPFI*, Simpan dalam wadah tertutup rapat dalam lemari pendingin; *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.

Perubahan

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan inframerah zat menggunakan reflektansi total teratenuasi (RTA), pada bilangan gelombang 3800 hingga 650 cm^{-1} , menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang 900, 995, 1165, 1376, 1456, 1725, dan 2936 cm^{-1} yang sama seperti pada *Larutan baku*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Azitromisin BPFI*, encerkan dan larutkan dengan *asetonitril P* hingga kadar 25 mg per mL. Saring menggunakan penyaring yang sesuai, diamkan hingga pelarut menguap.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, encerkan dan larutkan dengan *asetonitril P* hingga kadar setara dengan 25 mg per mL *azitromisin*. Saring menggunakan penyaring yang sesuai, diamkan hingga pelarut menguap.

Perubahan

Endotoksin bakteri <201> Memenuhi syarat.

Perubahan

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Tambahkan persyaratan

pH <1071> Antara 6,4 dan 6,8, lakukan penetapan menggunakan larutan terekonstitusi sesuai yang tertera pada etiket.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 2,0%.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat.

Perubahan

Azitromisin N-oksida, Desosaminilazitromisin dan N-Demetilazitromisin

[Catatan Uji batas Azitromisin N-oksida, Desosaminilazitromisin dan N-Demetilazitromisin bukan untuk menetapkan cemaran aminoazitromisin, analog formamido, analog metilformamido, dan 3'-de(dimetilamino)-3'-oksoazitromisin. Jika cemaran ini merupakan bagian dari profil cemaran, maka Uji batas Aminoazitromisin, Analog Formamido, Analog Metilformamido, dan 3'-De(Dimetilamino)-3'-Oksoazitromisin perlu dilakukan sebagai tambahan pada Uji batas Azitromisin N-oksida, Desosaminilazitromisin dan N-Demetilazitromisin] Masing-masing cemaran spesifik tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar Timbang saksama sejumlah Kalium fosfat dibasa P larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 3,5 g per L.

Fase gerak Buat campuran Dapar-asetonitril P (77:23). Atur pH hingga $10,55 \pm 0,05$ dengan penambahan kalium hidroksida 5 N. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama masing-masing sejumlah Azitromisin N-Oksida BPFI, Desosaminilazitromisin BPFI, N-Demetilazitromisin BPFI dan Azitromisin BPFI, larutkan dan encerkan dengan asetonitril P hingga kadar berturut-turut lebih kurang 50; 45; 160 dan 160 µg per mL. Jika perlu sonikasi untuk melarutkan.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar azitromisin N-oksida, desosaminilazitromisin, N-demetilazitromisin, dan azitromisin berturut-turut lebih kurang 1; 0,9; 3,2 dan 3,2 µg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar setara dengan 0,3 mg per mL azitromisin.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor elektrokimia amperometrik menggunakan sepasang elektroda karbon kaca yang dioperasikan dalam sistem oksidatif, dengan elektroda pertama diatur pada $+0,70 \pm 0,05$ V dan elektroda kedua diatur pada $+0,82 \pm 0,05$ V; dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi L49 dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu "autosampler" pada 5°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan untuk puncak azitromisin dan N-demetilazitromisin berturut-turut tidak lebih dari 2,0 dan 2,6; simpangan baku relatif untuk puncak azitromisin N-oksida, desosaminilazitromisin, N-demetilazitromisin dan azitromisin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%. [Catatan Waktu retensi relatif seperti tertera pada Tabel]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam tablet dengan rumus:

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

r_i dan r_s berturut-turut adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar Azitromisin N-Oksida BPFI, Desosaminilazitromisin BPFI, N-Demetilazitromisin BPFI atau Azitromisin BPFI dalam mg per mL *Larutan baku*; C_u adalah kadar azitromisin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; P adalah potensi masing-masing cemaran baku pembanding dalam mg per mg.

Tabel

Nama	Waktu Retensi	Batas
	Relatif	(%)
Azitromisin N-oksida	0,17	1,0
Desosaminilazitromisin	0,27	0,3
Eritromisin A oksima*	0,35	-
N-Demetilazitromisin	0,50	1,0
Azaeritromisin A*	0,85	-
Azitromisin	1,00	-

Abaikan cemaran yang kurang dari 0,05%

*Cemaran yang diuji pada sediaan obat, tidak untuk dilaporkan, hanya sebagai informasi.

Tambahkan persyaratan

Aminoazitromisin, Analog Formamido, Analog Metilformamido, dan 3'-De(Dimetilamino)-3'-Oksoazitromisin (Jika ada) Masing-masing cemaran spesifik, cemaran tidak spesifik dan jumlah seluruh cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada *Tabel*. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Dapar Timbang saksama sejumlah *Kalium fosfat* *dibasa P* larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 3,5 g per L.

Fase gerak Buat campuran *Daparasetonitril P* (54:46). Atur pH hingga 11,0±0,1 dengan penambahan kalium hidroksida 10 N.

Pengencer Buat campuran air-asetonitril *P* (54:46).

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Desosaminilazitromisin BPFI*, *N-Demetilazitromisin BPFI*, *Azitromisin BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,09; 0,21 dan 0,30 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar *Desosaminilazitromisin*, *N-Demetilazitromisin*, *Azitromisin* berturut-turut lebih kurang 1,8; 4,2 dan 6,0 µg per mL.

Larutan uji Rekonstitusi 3 vial secara terpisah seperti yang tertera pada etiket. Campurkan isi semua vial yang telah direkonstitusi. Pipet sejumlah volume larutan, encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar setara dengan 0,6 mg per mL *azitromisin*. Suntikkan larutan segera setelah dibuat.

Blangko Gunakan *Pengencer*

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor elektrokimia amperometrik menggunakan sepasang elektroda karbon kaca yang dioperasikan dalam sistem oksidatif, dengan elektroda pertama diatur pada $+0,70 \pm 0,05$ V dan elektroda kedua diatur pada $+0,82 \pm 0,05$ V; dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L67 dengan ukuran partikel 5 μ m, serta kolom pelindung 4,6 mm x 1 cm berisi bahan pengisi L67 dengan ukuran partikel 5 μ m. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°, suhu "autosampler" pada 15°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak desosaminilazitromisin dan N-demetilazitromisin tidak kurang dari 1,5; faktor ikutan untuk puncak azitromisin tidak lebih dari 1,5; dan simpangan baku relatif untuk puncak azitromisin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%. [Catatan Waktu retensi relatif seperti tertera pada Tabel]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 μ L) *Larutan baku*, *Blangko* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Abaikan puncak yang sesuai *Blangko*. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam Injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_s}\right) \left(\frac{C_s}{C_u}\right) \times P \times F \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; *r_s* adalah respons puncak Azitromisin BPFi dari *Larutan baku*; *C_s* adalah kadar Azitromisin BPFi dalam mg per mL *Larutan baku*; *C_u* adalah kadar azitromisin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *P* adalah potensi Azitromisin BPFi dalam μ g per mg; *F* adalah faktor konversi 0,001 mg per μ g.

Tabel

Nama	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
Eritromisin A iminoeter*	0,2	-
3'-(N,N-didemetil)azitromisin (aminoazitromisin)+3'-(N,N-didemetil)-3'-N-formilazitromisin (analog formamido)	0,25	1,0
Azitromisin F*	0,30	-

Nama	Waktu Retensi	Batas
	Relatif	(%)
Desosaminilazitromisin**	0,31	-
3'-N-demetil-3'-N-formilazitromisin (analog metilformamido)	0,32	1,0
N-Demetilazitromisin**	0,35	-
Eritromisin A oksima*	0,42	-
Azaeritromisin A*	0,63	-
3'-De(dimetilamino)-3'-oksoazitromisin	0,72	1,0
3'-N-demetil-3'-N-[(4-metilfenil)sulfonil]azitromisin*	0,85	-
Azitromisin	1,00	-
Azitromisin B (3-Deoksiazitromisin)*	1,64	-
Cemaran lain tidak spesifik	-	0,2
Total cemaran***	-	3,0

*Cemaran yang diuji pada sediaan obat, tidak untuk dilaporkan, hanya sebagai informasi.

**Cemaran diuji menggunakan Uji Batas Azitromisin N-Oksida, Desosaminilazitromisin, dan N-Demetilazitromisin dan hanya sebagai informasi.

***Total cemaran termasuk Desosaminilazitromisin dan N-Demetilazitromisin.

Hilangkan persyaratan

Cemaran organik Masing-masing cemaran spesifik, cemaran tidak spesifik dan jumlah seluruh cemaran tidak melebihi batas yang tertera pada Tabel. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar kalium fosfat 0,02 Larutkan 3,48 g Kalium fosfat dibasa P dalam air hingga 1000 mL, saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Fase gerak Buat campuran Darap kalium fosfat 0,02 M -asetonitril P (54:46). Atur pH hingga 11,0 dengan penambahan kalium hidroksida 10 N. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Pengencer Buat campuran air-asetonitril P (54:46).

Blangko Gunakan Pengencer.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah Desosaminilazitromisin BPFI, N-Demetil-azitromisin BPFI, Azitromisin BPFI, larutkan dan encerkan dengan asetonitril P hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,09; 0,21 dan 0,30 mg per mL.

Larutan baku Encerkan *Larutan baku* persediaan secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar *Desosaminilazitromisin BPFi*, *N-Demetilazitromisin BPFi*, *Azitromisin BPFi* berturut-turut lebih kurang 1,8; 4,2 dan 0,6 µg per mL.

Larutan uji Secara terpisah rekonstitusi 3 vial, seperti yang tertera pada etiket. Campurkan isi dari semua vial yang telah direkonstitusi. Encerkan larutan terkonstitusi dan jika perlu secara bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar azitromisin 0,6 mg per mL, berdasarkan yang tertera pada etiket. Larutan ini harus segera disuntikkan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor elektrokimia amperometrik menggunakan sepasang elektroda karbon kaca yang dioperasikan dalam sistem oksidatif, dengan elektroda pertama yang diatur pada $+0,70 \pm 0,05$ V dan elektroda kedua yang diatur pada $+0,82 \pm 0,05$ V dan arus latar belakang dioptimasi hingga 95 ± 25 nA; dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi L67 dengan ukuran partikel 5 µm, serta kolom pelindung 4,6 mm x 1 cm berisi bahan pengisi L67 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°, suhu "autosampler" pada 15°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif seperti ditunjukkan pada *Tabel*; resolusi, *R*, antara puncak desosaminilazitromisin dan N-demetilazitromisin tidak lebih dari 1,5; faktor ikutan untuk puncak desosaminilazitromisin, N-demetilazitromisin dan azitromisin tidak lebih dari 1,5; efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis untuk puncak azitromisin; dan simpangan baku relatif untuk puncak desosaminilazitromisin, N-demetilazitromisin dan azitromisin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku*, *Blangko* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase dari Desosaminilazitromisin dalam Injeksi Azitromisin dengan rumus:

$$100P \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_i}{r_S} \right)$$

P adalah potensi, dalam mg per mg, *Desosaminilazitromisin BPFi*; *C_S* adalah kadar *Desosaminilazitromisin BPFi* dalam mg per mL *Larutan baku*; *C_U* adalah kadar azitromisin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *r_i* dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak

desosaminilazitromisin *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase dari N-demetilazitromisin dalam injeksi azitromisin dengan rumus:

$$100P \left(\frac{C_s}{C_u} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

P adalah potensi *N-Demetilazitromisin BPFi* dalam mg per mg; C_s adalah kadar *N-Demetilazitromisin BPFi* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_u adalah kadar azitromisin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; r_i dan r_s berturut-turut adalah respons puncak N-demetilazitromisin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis lain, termasuk cemaran yang tidak diketahui dalam injeksi azitromisin dengan rumus:

$$100 \left(\frac{P}{1000} \right) \left(\frac{C_s}{C_u} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

$P/1000$ adalah potensi *Azitromisin BPFi* dikonversikan dari µg per mg menjadi mg per mg *Azitromisin BPFi*; C_s adalah kadar *Azitromisin BPFi* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_u adalah kadar azitromisin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; dan r_s adalah respons puncak azitromisin dari *Larutan baku*. Cemaran spesifik dan yang tidak diketahui memenuhi batas yang tertera pada *Tabel*. Abaikan setiap puncak yang setara dengan puncak *Blangko*.

Tabel

Nama	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
3'-(N,N-didemetil)azitromisin (aminoazitromisin)+3'-(N,N-didemetil)-3'-N-formilazitromisin	0,25	1,0
Desosaminilazitromisin	0,31	0,3
3'-N-demetil-3'-N-formilazitromisin	0,32	1,0
N-Demetilazitromisin	0,35	1,0
3'-De(dimetilamino)-3'-oksoazitromisin	0,72	1,0
Azitromisin	1,00	-
Cemaran yang tidak diketahui	-	0,20
Total cemaran	-	3,0

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

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

Dapar kalium fosfat Larutkan lebih kurang 6,7 g *Kalium fosfat dibasa P* dalam 1000 mL air. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45µm.

Fase gerak Buat campuran *Dapar kalium fosfat - asetonitril P* (52:48), atur pH hingga 11,0 dengan penambahan *kalium hidroksida 10 N*. Saring dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P-air* (52:48).

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Azaeritromisin A BPFI* dan *Azitromisin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dalam *asetonitril P* hingga 52% volume labu dan encerkan dengan air hingga kadar masing-masing lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Azitromisin BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dalam *asetonitril P* hingga 52% volume labu dan encerkan hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan uji Rekonstitusi 3 vial secara terpisah, seperti yang tertera pada etiket. Campurkan isi dari semua vial yang telah direkonstitusi. Encerkan larutan terkonstitusi secara kuantitatif jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga diperoleh larutan dengan kadar azitromisin lebih kurang 1 mg per mL, sesuai yang tertera pada etiket.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L67* dengan ukuran partikel 5 µm serta kolom pelindung 4,6 mm x 1 cm berisi bahan pengisi *L67* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40° dan suhu "*autosampler*" pada 15°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur: waktu retensi puncak azaeritromisin A dan azitromisin berturut-turut lebih kurang 0,68 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak azaeritromisin A dan azitromisin tidak kurang dari 2,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada Prosedur; efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak kurang dari 0,9 dan tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase azitromisin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, dari jumlah yang tertera pada etiket dalam injeksi azitromisin dengan rumus:

$$100 \left(\frac{P}{1000} \right) \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

$P/1000$ adalah potensi azitromisin, dikonversikan dari µg per mg menjadi mg per mg *Azitromisin BPFI*; C_S adalah kadar *Azitromisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_U adalah kadar azitromisin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak azitromisin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

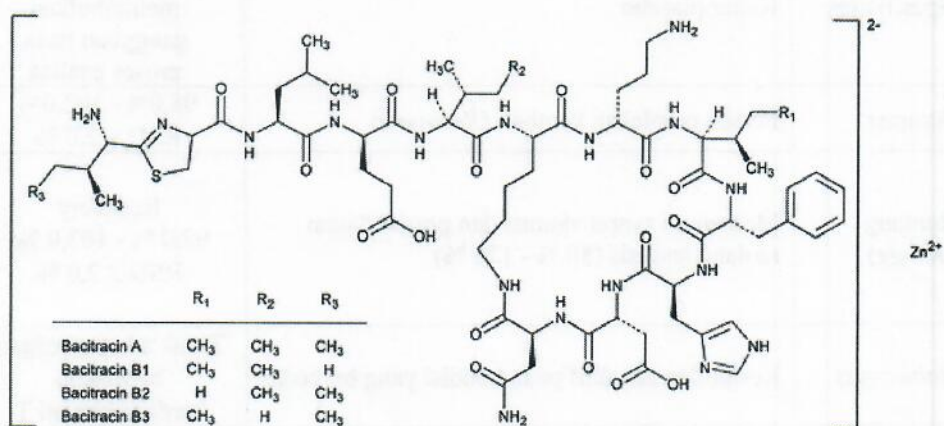
Wadah dan penyimpanan Simpan dalam *wadah untuk padatan steril* seperti tertera pada *Injeksi* dan simpan pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

BASITRASIN ZINK

Bacitracin Zinc

Tambahkan



Kompleks basitrasin zink [1405-89-6]