



Sosialisasi Suplemen III Farmakope Indonesia VI: Metode Analisis Cemaran Etilen Glikol dan Dietilen Glikol dalam Sediaan Cair Oral



DI DOWNLOAD DARI
FARMASIINDUSTRI.COM

Dra. Susan Gracia Arpan, Apt, M.Si

Kepala Pusat Pengembangan Pengujian Obat dan Makanan Nasional

Jakarta, 23 September 2024

Pengujian Cemaran Etilen Glikol dan Dietilen Glikol dalam Sediaan Cair Oral

- 201 -

Perubahan Lampiran CEMARAN ETILEN GLIKOL DAN DIETILEN GLIKOL DALAM SEDIAAN CAIR ORAL <482>

Etilen glikol dan dietilen glikol adalah senyawa toksik yang digunakan sebagai "industrial solvents" dan sebagai senyawa "antifreeze". Senyawa ini dapat berakibat fatal, walaupun dikonsumsi dalam jumlah kecil, terutama bagi anak-anak.

Batas asupan minuman etilen glikol dan dietilen glikol yang aman pada manusia tidak diketahui dengan pasti, tetapi secara umum diakui bahwa kadar 0,10% untuk masing-masing etilen glikol dan dietilen glikol dianggap memadai untuk batas pada bahan baku dan sediaan dinilai dari tingkat keamanannya. (Catatan Contoh pada monografi *Propilen Glikol dari Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi VI*. Contoh pada monografi *Larutan Oral Parasetamol dari WHO International Pharmacopoeia Edisi 11*.)

Teknik analisis yang sesuai dan banyak digunakan untuk pengujian etilen glikol dan dietilen glikol pada sediaan farmasi secara tepat dan akurat adalah kromatografi gas.

Batas Cemaran

Masing-masing kadar etilen glikol dan dietilen glikol dalam sediaan cair oral tidak lebih dari 0,10% (b/b).

Metode

Lakukan penetapan menggunakan Metode I atau Metode II.

Metode I

Metode ini digunakan untuk penetapan kadar cemaran etilen glikol dan dietilen glikol dalam sediaan cair oral secara kromatografi gas dengan detektor spektrometri massa.

Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi Gas seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku persediaan etilen glikol Timbang saksama lebih kurang 100 mg *Etilen Glikol BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 50 mL metanol P, sonikasi selama 5 menit, encerkan dengan metanol P sampai tanda.

Larutan baku persediaan dietilen glikol Timbang saksama lebih kurang 100 mg *Dietilen Glikol BPFI* masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 50 mL metanol P, sonikasi selama 5 menit, encerkan dengan metanol P sampai tanda.

Larutan baku campuran Buat seri *Larutan baku campuran* dengan memipet masing-masing *Larutan baku persediaan etilen glikol* dan *Larutan baku persediaan dietilen glikol* seperti tertera pada tabel ke dalam labu tentukur 5-mL. Encerkan dengan metanol P sampai tanda. Kadar masing-masing etilen glikol dan dietilen glikol seperti tertera pada tabel:

Etilen glikol		Dietilen glikol	
Kadar Larutan baku (µg per mL)	Larutan baku persediaan etilen glikol (µL)	Kadar Larutan Baku (µg per mL)	Larutan baku persediaan dietilen glikol (µL)
6	30	12	60
8	40	16	80
10	50	20	100
12	60	24	120
14	70	28	140



DI DOWNLOAD DARI
FARMASIINDUSTRI.COM

CEMARAN ETILEN GLIKOL DAN
DIETILEN GLIKOL DALAM
SEDIAAN CAIR ORAL <482>

Sediaan Cair Oral

HK.01.07/Menkes/1904/2023 tentang Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi VI

- **Larutan oral** adalah sediaan cair yang dibuat untuk pemberian oral, mengandung satu atau lebih zat dengan atau tanpa bahan pengaroma, pemanis atau pewarna yang larut dalam air atau campuran kosolven-air.
- Larutan oral dapat diformulasikan untuk diberikan langsung secara oral kepada pasien atau dalam bentuk lebih pekat yang harus diencerkan lebih dulu sebelum diberikan.
- **Larutan oral** yang menggunakan larutan sorbitol, larutan sorbitol sorbitan, larutan sorbitol tanpa hablur, propilen glikol, larutan maltitol, polietilen glikol, atau gliserin, harus melakukan penetapan batas cemaran seperti tertera pada Cemaran etilen glikol dan dietilen glikol dalam sediaan cairan oral <482> dan tidak melebihi batas yang ditetapkan



KETENTUAN DAN PERSYARATAN UMUM

Cemaran Etilen Glikol dan Dietilen Glikol dalam Sediaan Cair Oral

- Beberapa poliol yang digunakan untuk kosolven pada sediaan cair oral seperti larutan sorbitol, larutan sorbitol sorbitan, larutan sorbitol tanpa hablur, propilen glikol, larutan maltitol, polietilen glikol, atau gliserin, mengandung etilen glikol dan dietilen glikol yang bersifat toksik terhadap organ tubuh, terutama pada ginjal. Oleh karena itu, harus dilakukan pengujian cemaran seperti tertera pada Cemaran Etilen Glikol dan Dietilen Glikol dalam Sediaan Cair Oral <482> dan tidak melebihi batas yang ditetapkan.

DI DOWNLOAD DARI
FARMASIINDUSTRI.COM

DEFINISI

Etilen glikol dan dietilen glikol adalah senyawa toksik yang digunakan sebagai “industrial solvents” dan sebagai senyawa “*antifreeze*”. Senyawa ini dapat berakibat fatal, walaupun dikonsumsi dalam jumlah kecil, terutama bagi anak-anak.



DI DOWNLOAD DARI
FARMASIINDUSTRI.COM

Batas asupan minimum etilen glikol dan dietilen glikol yang aman pada manusia tidak diketahui dengan pasti, tetapi secara umum diakui bahwa kadar **0,10%** untuk masing-masing etilen glikol dan dietilen glikol dianggap memadai untuk batas pada bahan baku dan sediaan dinilai dari tingkat keamanannya

PENGUJIAN ETILEN GLIKOL DAN DIETILEN GLIKOL DALAM SEDIAAN CAIR ORAL

BATAS CEMARAN

Masing-masing kadar etilen glikol dan dietilen glikol dalam sediaan cair oral tidak lebih dari 0,10% (b/b).



DI DOWNLOAD DARI
FARMASIINDUSTRI.COM

PENGUJIAN ETILEN GLIKOL DAN DIETILEN GLIKOL DALAM SEDIAAN CAIR ORAL

Metode Pengujian

Metode I: Penetapan kadar cemaran etilen glikol dan dietilen glikol dalam sediaan cair oral secara kromatografi gas dengan detektor spektrometri massa. **(GC-MS)**



DI DOWNLOAD DARI
FARMASIINDUSTRI.COM

Metode II: Penetapan kadar cemaran etilen glikol dan dietilen glikol dalam sediaan cair oral secara kromatografi gas dengan detektor ionisasi nyala. **(GC-FID)**

METODE I : PENGUJIAN SECARA GC-MS



GCMS

Metode ini digunakan untuk penetapan kadar cemaran etilen glikol dan dietilen glikol dalam sediaan cair oral secara kromatografi gas dengan detektor spektrometri massa (KG-SM).

METODE I : PENGUJIAN EG DAN DEG SECARA GC-MS

Kondisi GC-MS:

- Kolom: kolom kapiler berukuran 0,25 mm x 30 m berisi fase diam G16 (tipe ultra inert atau MS) dengan tebal lapisan 0,25 μm
- Suhu Injektor: 250°C
- Suhu Ion Source: 230°C dan Interface: 240°C
- Solvent cut time : lebih kurang 4 menit
- Laju Alir: Helium 0.65 mL/min
- Split ratio: (1 : 10)

Time Program Kolom:

Suhu Awal (°C)	Kenaikan Suhu (°C per min.)	Suhu Akhir (°C)	Pertahankan suhu akhir selama (menit)
100	-	100	1
100	10	130	7
130	20	240	3

Kondisi detector (MS):

Pembacaan Awal (menit)	Pembacaan akhir (menit)	Mode	Event Time (menit)	m/z (awal)	m/z (akhir)	SIM (m/z)
8.20	11.00	SCAN	0.3	29	400	-
8.20	11.00	SIM	0.3	-	-	Ion Target: 31 (Ion referensi: 33 and 62)
11.01	16.00	SCAN	0.3	29	400	-
11.10	16.00	SIM	0.3	-	-	Ion Target: 45 (Ion referensi: 75 and 31)



DI DOWNLOAD DARI
FARMASIAINDUSTRI.COM

METODE I : PENGUJIAN EG DAN DEG SECARA GC-MS

Lakukan pembuatan Larutan Baku dan Larutan Uji



Suntikan Larutan kedalam sistem kromatografi gas



Buat kurva kalibrasi antara kadar dan respons puncak Etilen Glikol atau Dietilen Glikol



Hitung kadar etilen glikol atau dietilen glikol dalam μg per mL Larutan uji dengan rumus:

$$\frac{(y - b)}{a}$$

DI DOWNLOAD DARI FARMASIINDUSTRI.COM

y adalah respons puncak etilen glikol atau dietilen glikol dalam Larutan uji; *b* dan *a* berturut-turut adalah nilai intersep dan slope dari kurva kalibrasi Larutan baku campuran.



Hitung persentase (b/b) etilen glikol atau dietilen glikol dalam sediaan dengan rumus:

$$\frac{x \times V \times F}{10^6 \times W} \times 100$$

x adalah kadar etilen glikol atau dietilen glikol dalam μg per mL pada Larutan uji; *V* adalah volume labu tentukur awal yang digunakan untuk pembuatan Larutan uji; *F* adalah faktor pengenceran Larutan uji (jika ada); *W* adalah bobot sediaan yang ditimbang untuk pembuatan Larutan uji dalam g; dan 10^6 adalah faktor konversi μg menjadi g.

METODE II: PENGUJIAN SECARA GC-FID



GC-FID

Metode ini digunakan untuk penetapan kadar cemaran etilen glikol dan dietilen glikol dalam sediaan cair oral secara kromatografi gas dengan detektor ionisasi nyala.

DI DOWNLOAD DARI
FARMASIINDUSTRI.COM

Catatan Jika terdapat eksipien atau senyawa lain dalam sediaan yang **mengganggu puncak** etilen glikol, dietilen glikol atau Larutan baku internal, **gunakan Metode I**

METODE II : PENGUJIAN EG DAN DEG SECARA GC-FID

Kondisi GC-FID :

- Kolom: kolom kapiler dengan ukuran 0,53 mm x 30 m berisi fase diam G16 dengan tebal lapisan 1 μ m
- Suhu Injektor dan Detektor: 250°C
- Kecepatan linear: 38 cm/detik
- Split ratio: (1 : 20)

Time Program Kolom:

Suhu Awal (°C)	Kenaikan Suhu (°C per min.)	Suhu Akhir (°C)	Pertahankan suhu akhir selama (menit)
100	-	100	5
100	10	245	4

Waktu Retensi Relatif:

No	Zat	RRT
1	Propilen Glikol	0,83
2	Etilen Glikol	0,87
3	1,3 Butandiol	1,0
4	Dietilen Glikol	1,2

METODE II : PENGUJIAN EG DAN DEG SECARA GC-FID

Lakukan pembuatan Larutan Baku dan Larutan Uji



Suntikan Larutan kedalam sistem kromatografi gas



Buat kurva kalibrasi antara kadar dan perbandingan respons puncak (**ratio area**) EG atau DEG dengan baku internal 1,3-butanediol



Hitung kadar etilen glikol atau dietilen glikol dalam μg per mL Larutan uji dengan rumus:


$$\frac{(y - b)}{a}$$

y adalah perbandingan respons puncak etilen glikol atau dietilen glikol terhadap 1,3-butanadiol dalam Larutan uji; *b* dan *a* berturut-turut adalah nilai intersep dan slope dari kurva kalibrasi Larutan baku campuran



Hitung persentase (b/b) etilen glikol atau dietilen glikol dalam sediaan dengan rumus:

$$\frac{x \times V \times F}{10^6 \times W} \times 100$$

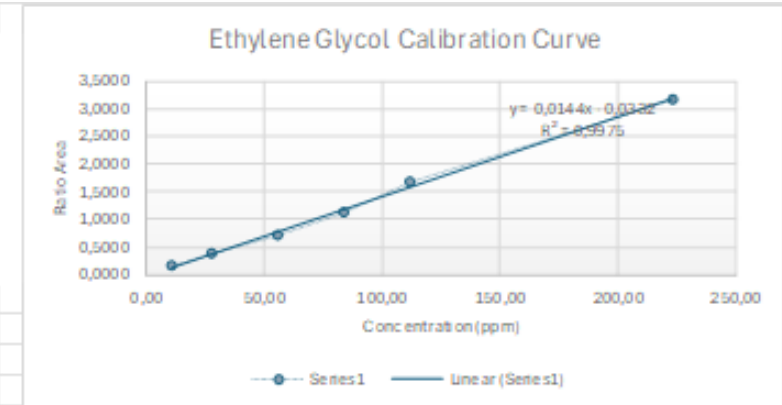
x adalah kadar etilen glikol atau dietilen glikol dalam μg per mL pada Larutan uji; *V* adalah volume labu tentukur awal yang digunakan untuk pembuatan Larutan uji; *F* adalah faktor pengenceran Larutan uji (jika ada); *W* adalah bobot sediaan yang ditimbang untuk pembuatan Larutan uji dalam g; dan 10^6 adalah faktor konversi μg menjadi g.

Catatan

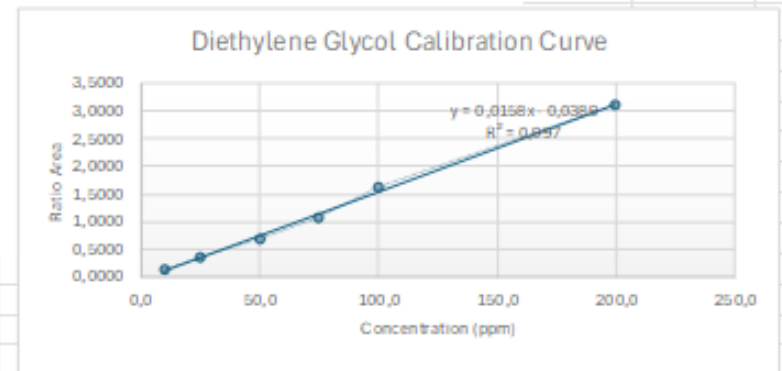
Kurva Kalibrasi : Perbandingan Kadar dengan **Ratio Respon Area** antara Baku Etilen Glikol/Dietilen Glikol dengan Baku Internal

METODE II : PENGUJIAN EG DAN DEG SECARA GC-FID

No.	Konsentrasi (ppm)	Konsentrasi aktual	Area	Area	Ratio
		(ppm) (Ni)	EG	STD	Ratio Area
1	10	11,18	3.003	20.264	0,1482
2	25	27,96	7.605	20.140	0,3776
3	50	55,92	14.758	20.489	0,7208
4	75	83,87	23.475	20.963	1,1198
5	100	111,83	33.974	20.331	1,6710
6	200	223,66	66.102	20.835	3,1726
Intersep (a)		-0,08315019	Rata-Rata	20503,67	
Slope (b)		0,014401438	STDEV	328,78	
r		0,998	RSD	1,60	
r ²		0,998			



No.	Konsentrasi target (ppm)	Konsentrasi aktual	Area	Area	Ratio
		(ppm) (Ni)	DEG	STD	Ratio Area
1	10	10,0	3.000	20.264	0,1480
1	25	24,9	7.327	20.140	0,3638
2	50	49,9	14.207	20.489	0,6934
3	75	74,8	22.722	20.963	1,0839
4	100	99,8	33.308	20.331	1,6380
5	200	199,5	64.774	20.835	3,1089
Intersep (a)		-0,03888541	Rata-Rata	20503,67	
Slope (b)		0,015842652	STDEV	328,78	
r		0,999	RSD	1,60	
r ²		0,997			



PERSYARATAN UKS

Resolusi, R , antara puncak etilen glikol dan propilen glikol **tidak kurang dari 4,0**;

Faktor ikutan untuk puncak etilen glikol, dietilen glikol dan baku internal masing-masing **tidak lebih dari 2,0**

Perbandingan signal to noise puncak etilen glikol dan dietilen glikol pada Larutan Sensitivitas **tidak kurang dari 10**



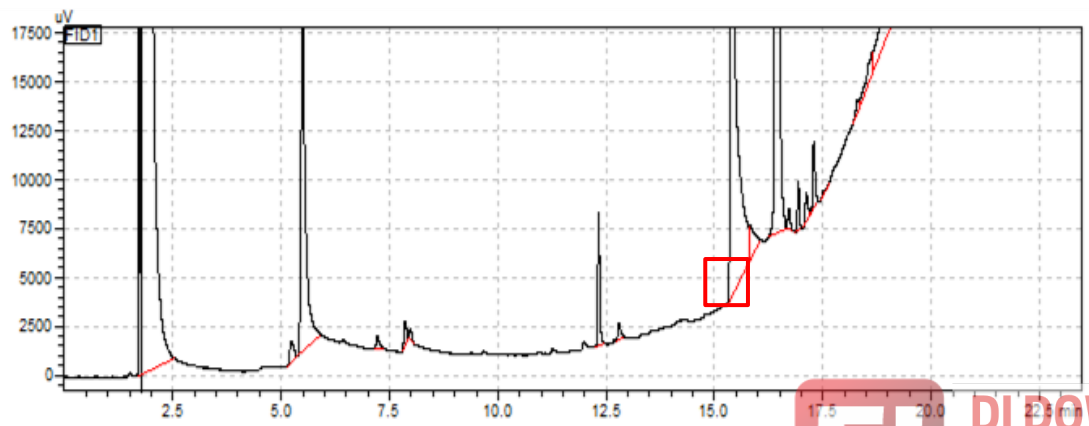
DI DOWNLOAD DARI
FARMASINDUSTRI.COM

Respons puncak pada Larutan uji tanpa baku internal dengan waktu retensi yang sama dengan 1,3-butanadiol tidak lebih dari 0,01 kali respons puncak 1,3-butanadiol pada Larutan uji.

Metode II dapat digunakan jika telah memenuhi **persyaratan UKS** dan dengan catatan **tidak terdapat eksipien atau senyawa lain** dalam sediaan yang **mengganggu puncak etilen glikol, dietilen glikol atau baku internal**

METODE II : PENGUJIAN EG DAN DEG SECARA GC-FID

CONTOH IMPLEMENTASI

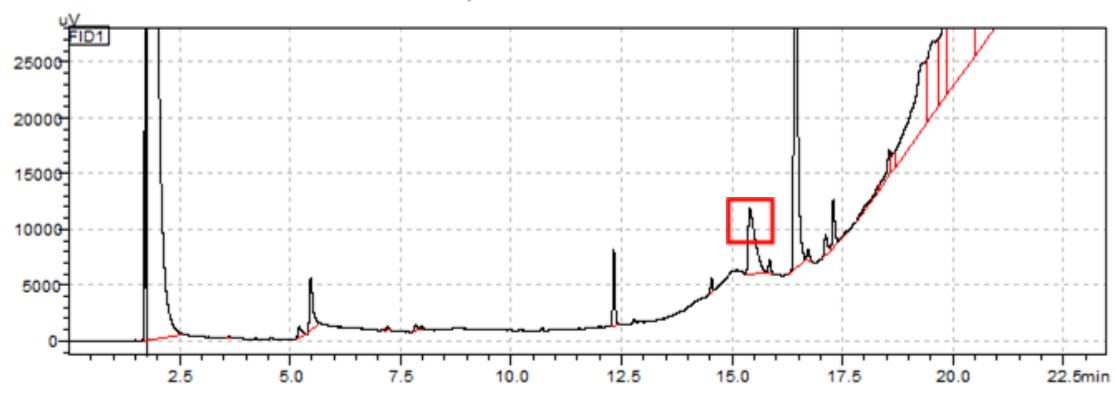


Pada pengujian menggunakan metode II terdapat puncak matriks Larutan Uji yang mengganggu identifikasi puncak DEG.

Jika adanya matriks pengganggu pada puncak EG/ DEG pada pengujian dengan **metode II (GC-FID)**

Perlu dilakukan pengujian selektifitas/spesifisitas

Jika matriks lain mengganggu puncak EG/DEG maka pengujian tidak dapat menggunakan metode II (GC-FID)



Nilai recovery tidak memenuhi syarat

Maka pengujian dapat dilakukan menggunakan metode I (GC-MS)

Catatan

- Penggunaan kolom dengan dimensi dan spesifikasi yang sesuai sangat dianjurkan, karena perubahan dimensi dan spesifikasi kolom dapat menyebabkan faktor ikutan tidak terpenuhi pada baku internal
- Time program kolom dapat disesuaikan dengan suhu maksimal kolom yang digunakan namun masih memenuhi persyaratan *adjustment* pada metode kromatografi.
- Persyaratan UKS harus terpenuhi sebelum melakukan pengujian. Jika tidak terpenuhi maka metode tidak valid untuk digunakan.
- Sediaan sirup yang mengandung gula dapat mengganggu sensitivitas sistem GC, perlu dilakukan pembersihan syringe dan sistem GC secara berkala dalam rentang waktu pengujian.

DI DOWNLOAD DARI
FARMASIINDUSTRI.COM

Kesimpulan

- Pengujian cemaran etilen glikol dan dietilen glikol dalam sediaan cair oral dapat mengacu pada Lampiran Suplemen III FI VI CEMARAN ETILEN GLIKOL DAN DIETILEN GLIKOL DALAM SEDIAAN CAIR ORAL <482>
- Terdapat 2 metode pengujian yaitu metode I secara GC-MS dan metode II secara GC-FID
- Penggunaan metode II secara GC-FID dengan catatan harus memenuhi parameter selektivitas/ spesifisitas. Jika terdapat eksipien atau senyawa lain dalam sediaan yang mengganggu puncak etilen glikol, dietilen glikol atau baku internal, gunakan Metode I.
- Tidak berlakunya lagi persyaratan 30% TDI.
- Batas asupan minimum kadar etilen glikol dan dietilen glikol dalam sediaan cair oral tidak lebih dari 0,10% (b/b).

DI DOWNLOAD DARI
FARMASIINDUSTRI.COM



DI DOWNLOAD DARI
FARMASIINDUSTRI.COM

BADAN POM

TERIMA KASIH