



KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/1904/2023
TENTANG
SUPLEMEN II FARMAKOPE INDONESIA EDISI VI

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA,

- Menimbang : a. bahwa sebagaimana ditetapkan dalam Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.01.07/Menkes/158/2023 tentang Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi VI guna menjamin keamanan, khasiat, dan mutu bahan obat dan obat untuk penanggulangan kasus gangguan ginjal akut progresif atipikal (*Atypical Progressive Acute Kidney Injuries*) pada anak;
- b. bahwa sediaan sirup yang menggunakan pelarut sebagaimana tercantum dalam Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.01.07/Menkes/158/2023 tentang Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi VI, perlu dilakukan penyesuaian waktu penerapan ambang batas 30% TDI (*Tolerable Daily Intake*) sesuai dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan kebutuhan hukum;
- c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b serta untuk melaksanakan ketentuan Pasal 142 ayat (3) Undang-Undang Nomor 17 Tahun 2023 tentang Kesehatan dan Pasal 125 ayat (3) Peraturan Pemerintah Nomor 5 Tahun 2021 tentang Penyelenggaraan Perizinan Berusaha Berbasis Risiko, perlu menetapkan Keputusan Menteri Kesehatan tentang Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi VI;

- Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 5 Tahun 1997 tentang Psikotropika (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1997 Nomor 10, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 3671);
2. Undang-Undang Nomor 35 Tahun 2009 tentang Narkotika (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 143, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5062);
3. Undang-Undang Nomor 17 Tahun 2023 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 105, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 6887);
4. Peraturan Pemerintah Nomor 5 Tahun 2021 tentang Penyelenggaraan Perizinan Berusaha Berbasis Risiko (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2021 Nomor 15, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 6617);
5. Peraturan Presiden Nomor 18 Tahun 2021 tentang Kementerian Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2021 Nomor 83);
6. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 5 Tahun 2022 tentang Organisasi dan Tata Kerja Kementerian Kesehatan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2022 Nomor 156);
7. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.01.07/Menkes/626/2020 tentang Farmakope Indonesia Edisi VI;
8. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor Hk.01.07/Menkes/1111/2022 tentang Suplemen I Farmakope Indonesia Edisi VI;

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN TENTANG SUPLEMEN II FARMAKOPE INDONESIA EDISI VI.

- KESATU : Menetapkan Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi VI sebagaimana tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Keputusan Menteri ini.
- KEDUA : Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi VI sebagaimana dimaksud dalam Diktum KESATU merupakan standar yang harus dipenuhi oleh pelaku usaha dalam proses produksi bahan obat dan obat.
- KETIGA : Pelaku usaha sebagaimana dimaksud dalam Diktum KEDUA harus melakukan pengujian cecair etilen glikol dan dietilen glikol dalam bahan obat dan sediaan sirup yang menggunakan pelarut yang tercantum pada Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi VI sebagaimana dimaksud dalam Diktum KESATU.
- KEEMPAT : Sediaan sirup yang menggunakan pelarut yang tercantum pada Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi VI sebagaimana dimaksud dalam Diktum KESATU harus mengikuti ambang batas sebesar 30% TDI (*Tolerable Daily Intake*) etilen glikol dan dietilen glikol yaitu 0,15 mg/kg BB per hari.
- KELIMA : Pengujian cecair etilen glikol dan dietilen glikol dalam sediaan sirup sebagaimana dimaksud dalam Diktum KETIGA dan Penerapan ambang batas sebesar 30% TDI (*Tolerable Daily Intake*) pada sediaan sirup sebagaimana dimaksud dalam Diktum KEEMPAT dilaksanakan paling lambat 1 (satu) tahun sejak Keputusan Menteri ini ditetapkan.
- KEENAM : Pada saat Keputusan Menteri ini mulai berlaku, Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.01.07/Menkes/158/2023 tentang Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi VI, dicabut dan dinyatakan tidak berlaku.

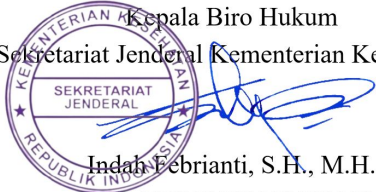
KETUJUH : Keputusan Menteri ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 23 Agustus 2023

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

BUDI G. SADIKIN

Salinan sesuai dengan aslinya
Kepala Biro Hukum
Sekretariat Jenderal Kementerian Kesehatan,

Indah Febrianti, S.H., M.H.
NIP 197802122003122003

LAMPIRAN
KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/1904/2023
TENTANG
SUPLEMEN II FARMAKOPE INDONESIA
EDISI VI

“SHADING” YANG MENUNJUKKAN PERUBAHAN PADA FARMAKOPE

Shading pada teks farmakope digunakan untuk menandai bagian yang baru, mengalami perubahan, penghilangan atau penambahan.

Jika terdapat perubahan pada suatu parameter maka pada awal parameter yang diubah dituliskan kata ***Perubahan***. Jika terdapat penambahan parameter, dituliskan ***Tambahan persyaratan***. Untuk parameter yang dihilangkan pada awal parameter dituliskan ***Hilangkan persyaratan***.

Contoh:

Perubahan

Logam berat <371> *Metode III* Tidak lebih dari 20 bpj.

Tambahan persyaratan

Endotoksin bakteri <201> Tidak lebih dari 0,25 unit Endotoksin per mg, jika pada etiket tertera amoksisilin steril atau harus dilakukan proses sterilisasi untuk pembuatan sediaan injeksi.

Hilangkan persyaratan

Jarak lebur <1021> Antara 195° dan 199°.

DAFTAR SEDIAAN UMUM

- 1 Larutan

DAFTAR MONOGRAFI

- 1 Dietilen Glikol Monoetil Eter
- 2 Dietilen Glikol Stearat
- 3 Gliserin
- 4 Laktitol
- 5 Maltitol
- 6 Larutan Maltitol
- 7 Polietilen Glikol
- 8 Polietilen Glikol Monometil Eter
- 9 Propilen Glikol
- 10 Propilen Glikol Dilaurat
- 11 Sorbitol
- 12 Larutan Sorbitol
- 13 Larutan Sorbitol Sorbitan
- 14 Larutan Sorbitol Tanpa Hablur

DAFTAR LAMPIRAN

- <482> Cemarkan Etilen Glikol dan Dietilen Glikol dalam Sediaan Sirup

DAFTAR PERUBAHAN

SEDIAAN UMUM DENGAN PERUBAHAN

- 1 Larutan

MONOGRAFI BARU

- 1 Dietilen Glikol Monoetil Eter
- 2 Dietilen Glikol Stearat
- 3 Laktitol
- 4 Maltitol
- 5 Larutan Maltitol
- 6 Polietilen Glikol Monometil Eter
- 7 Propilen Glikol Dilaurat
- 8 Larutan Sorbitol
- 9 Larutan Sorbitol Sorbitan
- 10 Larutan Sorbitol Tanpa Hablur

MONOGRAFI DENGAN PERUBAHAN

Gliserin

Baku pembandingan

Identifikasi

Logam berat (Hilangkan)

Polietilen Glikol

Definisi

Baku pembandingan (Tambahan)

Kekentalan

Cemaran senyawa organik mudah menguap (Hilangkan)

Bobot jenis

pH

Arsen (Hilangkan)

Batas etilen glikol dan dietilen glikol

Batas etilen oksida dan 1,4-dioksan bebas

Penetapan kadar
Penandaan (Tambahan)

Propilen Glikol

Identifikasi (Tambahan)

Sorbitol

Pemerian
Kelarutan
Baku pembanding
Identifikasi
Air
Endotoksin bakteri (Tambahan)
Kejernihan dan warna larutan (Tambahan)
pH (Tambahan)
Sisa pemijaran
Arsen (Hilangkan)
Klorida
Sulfat
Logam berat (Hilangkan)
Nikel (Tambahan)
Gula mereduksi (Tambahan)
Gula total (Hilangkan)
Penghitungan mikroba dan Uji mikroba spesifik (Tambahan)
Penetapan kadar
Penandaan (Tambahan)

LAMPIRAN BARU

<482> Cemarkan Etilen Glikol dan Dietilen Glikol dalam Sediaan Sirup

KETENTUAN UMUM

LARUTAN

Solutions

Larutan adalah sediaan cair yang mengandung satu atau lebih zat kimia yang terlarut, misal: terdispersi secara molekuler dalam pelarut yang sesuai atau campuran pelarut yang saling bercampur. Karena molekul-molekul dalam larutan terdispersi secara merata, maka penggunaan larutan sebagai bentuk sediaan, umumnya memberikan jaminan keseragaman dosis dan memiliki ketelitian yang baik jika larutan diencerkan atau dicampur.

Sediaan padat secara kimia umumnya lebih stabil dibanding senyawa dalam larutan, dan dapat dikemas lebih ringkas dan ringan. Untuk semua larutan, terutama yang mengandung pelarut mudah menguap, harus digunakan wadah tertutup rapat dan terhindar dari panas berlebih. Jika senyawa tidak stabil dan mudah mengalami degradasi secara fotokimia, penggunaan wadah tahan cahaya perlu dipertimbangkan. Bentuk sediaan larutan digolongkan menurut cara pemberiannya, misalnya *Larutan oral*, *Larutan topikal*, atau penggolongan didasarkan pada sistem pelarut dan zat terlarut seperti *Spirit*, *Tingtur* dan *Larutan air*. Larutan yang diberikan secara parenteral disebut *Injeksi*.

Perubahan

Larutan oral 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. Penting untuk diketahui bahwa pengenceran larutan oral dengan air yang mengandung kosolven seperti etanol, dapat menyebabkan pengendapan bahan terlarut. Jika terdapat kosolven, pengenceran larutan pekat perlu berhati-hati. Sediaan zat padat atau campuran zat padat yang harus dilarutkan dalam pelarut sebelum diberikan secara oral disebut “... untuk Larutan Oral”, misalnya : *Kalium Klorida untuk Larutan Oral*.

Larutan oral yang mengandung sukrosa atau gula lain kadar tinggi, dinyatakan sebagai *Sirup*. Larutan sukrosa hampir jenuh dalam air dikenal sebagai *Sirup* atau *Sirup Simpleks*. Penggunaan istilah sirup juga digunakan

untuk bentuk sediaan cair lain yang dibuat dengan pengental dan pemanis, termasuk suspensi oral.

Disamping sukrosa dan gula lain, senyawa poliol tertentu seperti sorbitol, larutan sorbitol sorbitan, larutan sorbitol tanpa hablur, propilen glikol, larutan maltitol, polietilen glikol, atau gliserin dapat digunakan dalam *Larutan oral* untuk menghambat penghabluran dan untuk mengubah kelarutan, rasa, dan sifat lain zat pembawa. Umumnya juga ditambahkan antimikroba untuk mencegah pertumbuhan bakteri, jamur dan ragi. Beberapa *Larutan oral* tidak mengandung gula, melainkan bahan pemanis buatan, seperti sorbitol atau aspartam, dan bahan pengental seperti gom selulosa. Larutan kental dengan pemanis buatan seperti ini, tidak mengandung gula; dibuat sebagai zat pembawa untuk pemberian obat kepada pasien diabetes.

Ada larutan oral yang mengandung etanol sebagai kosolven dinyatakan sebagai *Eliksir*.

Karena kadar etanol tinggi dapat menimbulkan efek farmakologi jika diberikan secara oral, dapat digunakan kosolven lain seperti gliserin dan propilen glikol, untuk mengurangi jumlah etanol yang diperlukan. Beberapa poliol (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.

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 sirup <482>* dan tidak melebihi batas yang ditetapkan

Larutan Topikal Larutan Topikal adalah larutan yang biasanya mengandung air tetapi seringkali mengandung pelarut lain, seperti etanol dan poliol, untuk penggunaan topikal pada kulit, atau dalam hal Larutan Lidokain Oral Topikal, untuk penggunaan pada permukaan mukosa mulut. Istilah Lotio digunakan untuk larutan atau suspensi yang digunakan secara topikal.

Larutan Otik Larutan Otik adalah larutan yang mengandung air atau gliserin atau pelarut lain dan bahan pendispersi, untuk penggunaan dalam telinga luar misalnya Larutan Otik Benzokain dan Antipirin, Larutan Otik Neomisin dan Polimiksin B Sulfat dan Larutan Otik Hidrokortison.

Larutan Optalmik Seperti tertera pada *Sediaan Obat Mata*.

Spirit Spirit adalah larutan mengandung etanol atau hidroalkohol dari zat mudah menguap, umumnya merupakan larutan tunggal atau campuran bahan. Beberapa spirit digunakan sebagai bahan pengaroma, yang lain memiliki makna pengobatan. Penurunan kadar etanol dalam spirit dengan mencampurkan sediaan yang mengandung air sering menyebabkan kekeruhan.

Spirit harus disimpan dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya untuk mencegah penguapan dan memperkecil perubahan akibat oksidasi.

Tingtur Tingtur adalah larutan mengandung etanol atau hidroalkohol dibuat dari bahan tumbuhan atau senyawa kimia.

Jumlah obat dalam tingtur yang berbeda tidak selalu seragam tetapi bervariasi, sesuai dengan masing-masing standar yang telah ditetapkan. Secara tradisional tingtur tumbuhan berkhasiat obat menunjukkan aktivitas dari 10 g obat dalam tiap 100 ml tingtur, potensi ditetapkan setelah dilakukan penetapan kadar. Sebagian besar tingtur tumbuhan lain mengandung 20 g bahan tumbuhan dalam 100 ml tingtur.

Cara perkolasi Campur dengan hati-hati serbuk bahan obat atau campuran bahan obat dengan pelarut atau campuran pelarut tertentu secukupnya, hingga rata dan cukup basah, biarkan selama 15 menit, pindahkan ke dalam perkolator yang sesuai, dan mampatkan. Tuangkan secukupnya pelarut atau campuran pelarut tertentu sampai terendam seluruhnya, tutup bagian atas perkolator dan jika cairan sudah hampir menetes dari perkolator, tutup lubang bawah. Perkolasi selama 24 jam atau sesuai dengan waktu yang tertera pada monografi. Jika penetapan kadar tidak dinyatakan lain, lakukan perkolasi secara perlahan, atau pada kecepatan yang telah ditentukan dan secara bertahap tambahkan pelarut atau campurkan pelarut secukupnya hingga diperoleh 1000 ml tingtur, (untuk menetapkan kecepatan aliran, lakukan seperti yang tertera pada *Ekstrak* dan *Ekstrak cair*). Jika penetapan kadarnya dinyatakan, kumpulkan 950 ml perkolat, dan campur, tetapkan kadar terhadap sebagian perkolat seperti yang dinyatakan. Untuk memperoleh tingtur yang memenuhi syarat baku, perlu pengenceran sisa tingtur dengan sejumlah pelarut atau campuran pelarut tertentu yang telah dihitung dari penetapan kadar.

Cara maserasi Maserasi bahan obat dengan 750 ml pelarut atau campuran pelarut tertentu dalam wadah yang dapat ditutup, dan letakkan ditempat hangat. Diamkan selama 3 hari, sambil sering dikocok atau hingga terlarut. Pindahkan campuran ke dalam penyaring, dan jika sebagian besar dari cairan telah mengalir keluar, cuci residu pada penyaringan dengan sejumlah pelarut atau campuran pelarut tertentu secukupnya, kumpulkan filtrat, hingga diperoleh 1000 ml tingtur.

Tingtur harus disimpan dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya, jauhkan dari cahaya matahari langsung dan panas yang berlebihan.

Air aromatik Kecuali dinyatakan lain *Air aromatik* adalah larutan jernih dan jenuh dalam air, dari minyak mudah menguap atau senyawa aromatik atau bahan mudah menguap lain. Bau dan rasanya mirip dengan obat atau senyawa mudah menguap yang ditambahkan, dan bebas dari bau empirematik dan bau asing lain. Air aromatik dapat dibuat secara destilasi atau dari larutan senyawa aromatik, dengan atau tanpa menggunakan bahan pendispersi.

Air aromatik perlu disimpan terlindung cahaya dan panas berlebih.

Tambahan Monografi

DIETILEN GLIKOL MONOETIL ETER

Diethylene Glycol Monoethyl Ether



2-(2-Etoksietoksi)etan-1-ol [111-90-0]

C₆H₁₄O₃

BM 134,17

Dietilen Glikol Monoetil Eter mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% C₆H₁₄O₃. Dietilen Glikol Monoetil Eter diproduksi dari kondensasi etilen oksida dan alkohol, kemudian didestilasi.

Pemerian Cairan jernih, tidak berwarna; higroskopik.

Kelarutan Bercampur dengan air, dengan aseton, dan dengan alkohol; bercampur sebagian dengan minyak sayur; sedikit larut dalam alkohol; tidak bercampur dengan minyak mineral.

Baku pembanding *Dietilen glikol monoetil eter BPF1.*

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah yang diukur sebagai lapisan tipis zat diantara dua lempeng *natrium klorida P* atau *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Dietilen glikol monoetil eter BPF1.*

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

Etilen oksida bebas Tidak lebih dari 1 µg per g. Lakukan penetapan menggunakan *Kromatografi gas* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan asetaldehida Timbang saksama sejumlah *asetaldehida P* larutkan hingga diperoleh kadar 10 µg per mL. [*Catatan Larutan dibuat segar*]

Larutan etilen oksida persediaan Isi botol bertekanan dan dingin dengan etilen oksida cair, dan simpan dalam lemari pembeku. Gunakan sepotong kecil film

polietilen untuk melindungi cairan dari kontak dengan sumbat karet. Masukkan 50 mL polietilen glikol 200 ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca yang telah ditara dan timbang kembali labu. Pipet 5 mL etilen oksida cair ke dalam gelas piala 100-mL yang didinginkan dalam campuran *natrium klorida P-es* (1:3). Gunakan siring kromatografi gas kedap yang sebelumnya telah didinginkan hingga suhu -10° , pindahkan 300 μ L (setara dengan sekitar 250 mg) etilen oksida cair ke dalam polietilen glikol 200, dan aduk perlahan hingga tercampur. Sumbat labu, timbang, dan tentukan jumlah etilen oksida yang diserap dengan perbedaan berat. Sesuaikan berat campuran dengan polietilen glikol 200 hingga 100,0 g, buka sumbat, dan aduk perlahan hingga tercampur. Larutan persediaan ini mengandung 2,5 mg per g etilen oksida. [*Peringatan Etilen oksida bersifat racun dan mudah terbakar. Siapkan larutan ini dalam lemari asam berventilasi baik, dengan hati-hati. Lindungi tangan dan wajah dengan menggunakan sarung tangan polietilen dan masker wajah yang sesuai*] [*Catatan Sebelum menggunakan polietilen glikol 200 dalam pengujian ini, hilangkan semua komponen yang mudah menguap darinya dengan cara memasukkan 500 mL polietilen glikol 200 dalam labu alas bulat 1000 mL, memasang labu ke evaporator yang berputar, dan uapkan pada suhu 60° pada tekanan 1,5-2,5 kPa selama 6 jam.*] [*Catatan Larutan etilen oksida persediaan dibuat segar dan simpan dalam lemari pendingin*]

Larutan baku etilen oksida A Pipet 35 mL polietilen glikol 200 ke dalam labu Erlenmeyer bersumbat kaca yang telah didinginkan ditara, dan timbang. Gunakan siring kromatografi gas kedap yang telah didinginkan dalam lemari pendingin, dan pindahkan 1 g *larutan etilen oksida persediaan* dingin ke dalam labu Erlenmeyer yang telah ditara. Tambahkan polietilen glikol 200 hingga 50,0 g, buka sumbat, dan aduk perlahan hingga tercampur. Pindahkan 10 g larutan ini ke dalam labu tentukur 50-mL, tambahkan 30 mL air, aduk, dan encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung 10 μ g per mL etilen oksida. [*Catatan Larutan etilen oksida persediaan dibuat segar dan simpan dalam lemari pendingin*]

Larutan baku etilen oksida B Pipet 10,0 mL *Larutan baku etilen oksida A* ke labu tentukur 50-mL, dan encerkan dengan air sampai tanda. Larutan ini mengandung 2 μ g per mL etilen oksida. [*Catatan Larutan etilen oksida persediaan dibuat segar dan simpan dalam lemari pendingin*]

Larutan kesesuaian sistem Pipet 0,5 mL *Larutan baku etilen oksida B* ke vial tekanan "headspace", dan tambahkan 0,1 mL *Larutan asetaldehida* dan dan 0,1

mL air, sumbat vial, dan campur. Panaskan campuran pada suhu 70° selama 45 menit.

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 1g zat, masukkan ke dalam vial tekanan “*headspace*”, dan tambahkan 0,5 mL *Larutan etilen oksida baku B* dan 0,5 mL air. Sumbat vial, dan campur. Panaskan campuran pada suhu 70° selama 45 menit.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1 g zat, masukkan ke dalam vial tekanan “*headspace*”, dan tambahkan 1 mL air, sumbat vial, dan campur. Panaskan campuran pada suhu 70° selama 45 menit.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, kolom leburan silika 0,32 mm x 30 m dilapisi 0,1 µm fase diam *G1*. Gas pembawa adalah *helium P* dan laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu injektor pada 150° dan suhu detektor 250°. Atur suhu kolom seperti tabel di bawah ini:

Suhu Awal (°)	Kenaikan Suhu (° per menit)	Suhu Akhir (°)	Waktu tunggu pada suhu akhir (menit)
50	-	50	5
50	5	180	-
180	30	230	5

Lakukan kromatografi terhadap “*gaseous headspace*” dari *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi tidak kurang dari 2,0 antara puncak asetaldehida dan etilen oksida, simpang baku relatif tidak lebih dari 15%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 mL) “*gaseous headspace*” dari *Larutan baku* dan *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung jumlah etilen oksida dalam µg per g zat yang digunakan dengan rumus:

$$\frac{r_U}{(r_S \times W_U)} - (r_U \times W_S)$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak etilen oksida dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; W_U dan W_S berturut-turut adalah bobot zat dalam g yang ditimbang untuk membuat *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

2-Metoksietanol, 2-etoksietanol, etilen glikol, dan dietilen glikol Memenuhi syarat seperti tertera pada Tabel batas cemaran. Lakukan penetapan menggunakan *Kromatografi gas* seperti yang tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan uji, Larutan kesesuaian sistem, Sistem kromatografi, dan Kesesuaian sistem seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*. Hitung persentase 2-metoksietanol dalam bagian zat yang digunakan dengan rumus:

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

r_U adalah respons puncak untuk 2-metoksietanol, r_S adalah jumlah semua respons puncak.

Hitung persentase 2-etoksietanol dalam bagian zat yang digunakan dengan rumus:

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

r_U adalah respons puncak untuk 2-etoksietanol, r_S adalah jumlah semua respons puncak.

Hitung persentase etilen glikol monoetil eter dalam bagian zat yang digunakan dengan rumus:

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

r_U adalah respons puncak untuk etilen glikol monoetil eter, r_S adalah jumlah semua respons puncak.

Hitung persentase dietilen glikol monoetil eter dalam bagian zat yang digunakan dengan rumus:

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

r_U adalah respons puncak untuk dietilen glikol monoetil eter, r_S adalah jumlah semua respons puncak.

Tabel batas cemaran

Nama	Kriteria
	Penerimaan tidak lebih dari (bpj)
2-metoksietanol	50
2-etoksietanol	160
Etilen glikol	620
Dietilen glikol	150

Indeks refraktif <1001> antara 1,426 dan 1,428, lakukan penetapan pada 20°.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 0,1%, lakukan penetapan menggunakan 10 g zat.

Lemak dan minyak lemak <491> Bilangan asam Tidak lebih dari 0,1.

Prosedur Timbang 30 g zat dan larutkan dalam 30 mL *etanol P* yang telah dinetralkan. Tambahkan 1 mL *fenolftalein LP*, dan titrasi dengan *kalium hidroksida etanol 0,01 N LV* hingga terjadi warna merah muda terang, tetap.

Lemak dan minyak lemak <491> Bilangan peroksida Tidak lebih dari 8,0, lakukan penetapan menggunakan 2 g zat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama sejumlah masing-masing 2-metoksietanol, 2-etoksietanol, etilen glikol, dietilen glikol, dan *Dietilen glikol monometil eter BPF* dan dilarutkan dalam *metanol P* hingga kadar masing-masing 1 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, kolom leburan silika 0,32 mm x 30 m dilapisi 0,1 µm fase diam *G46*. Gas pembawa adalah *helium P* dan laju alir lebih kurang 2,2 mL per menit.

Pertahankan suhu injektor pada 250° dan suhu detektor 275°. Atur suhu kolom seperti tabel di bawah ini:

Suhu Awal (°)	Kenaikan Suhu (° per menit)	Suhu Akhir (°)	Waktu tunggu pada suhu akhir (menit)
120	-	120	1
120	12	225	2

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi tidak kurang dari 2,0 antara 2-etoksietanol dan etilen glikol, simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,0% ditentukan dari dietilen glikol monoetil eter.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 0,5 µL) zat, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase dietilen glikol monoetil eter (C₆H₁₄O₃) dalam bagian zat yang digunakan dengan rumus:

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

r_U adalah respons puncak untuk dietilen glikol monoetil eter, r_S adalah jumlah semua respons puncak.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah yang tertutup rapat dalam lingkungan gas inert, pada suhu tidak lebih dari 35°.

Penandaan Pada etiket dicantumkan hanya untuk penggunaan topikal atau transdermal dan disimpan dalam lingkungan gas inert. Tidak digunakan untuk parenteral.

Tambahan Monografi

DIETILEN GLIKOL STEARAT

Diethylene Glycol Stearates

Dietilen Glikol Stearat adalah campuran dietilen glikol monoester dan diester dari asam stearat dan palmitat. Dietilen glikol stearat mengandung tidak kurang dari 45,0% monoester yang dihasilkan dari kondensasi dietilen glikol dan asam stearat yang berasal dari sumber nabati atau hewani.

Pemerian Malam padat putih atau hampir putih.

Kelarutan Larut dalam aseton dan dalam alkohol panas; praktis tidak larut dalam air.

Identifikasi

A. *Jarak lebur* <1021> Kelas II Antara 43° dan 50°.

B. *Lemak dan minyak lemak* <491>, *Komposisi asam lemak* antara 40,0% dan 60,0% asam stearat, dan jumlah asam palmitat dan stearat tidak kurang dari 90,0%.

Dietilen glikol bebas Tidak lebih dari 8,0%.

Fase gerak, Larutan uji, dan Sistem kromatografi lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku A Larutkan dietilen glikol dalam *tetrahidrofur* *P* hingga diperoleh kadar 0,5 mg per mL.

Larutan baku B Larutkan dietilen glikol dalam *tetrahidrofur* *P* hingga diperoleh kadar 1,0 mg per mL.

Larutan baku C Larutkan dietilen glikol dalam *tetrahidrofur* *P* hingga diperoleh kadar 2,0 mg per mL.

Larutan baku D Larutkan dietilen glikol dalam *tetrahidrofur* *P* hingga diperoleh kadar 4,0 mg per mL.

Lakukan kromatografi terhadap 40 µL *Larutan baku A, B, C, D*. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Buat kurva kalibrasi respons

puncak *Larutan baku A, B, C, D* terhadap kadar dietilen glikol dalam mg per mL *Larutan baku A, B, C, D*.

Prosedur Lakukan kromatografi terhadap 40 µL *Larutan uji*. Rekam kromatogram dan ukur repons puncak. Tetapkan kadar dietilen glikol dalam *Larutan uji* menggunakan kurva kalibrasi yang diperoleh. Hitung persentase dietilen glikol bebas dalam bagian zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left(\frac{C}{C_U}\right) \times 100$$

C adalah kadar dietilen glikol yang diperoleh dari kurva kalibrasi dalam mg per mL, C_U adalah kadar *Larutan uji* dalam mg per mL.

Bilangan asam tidak lebih dari 4,0, lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan minyak lemak <491>* menggunakan 10,0 g zat.

Bilangan iodum tidak lebih dari 3,0, lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan minyak lemak <491>*.

Bilangan penyabunan antara 150 dan 180, lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan minyak lemak <491>* menggunakan 2,0 g zat.

Komposisi asam lemak Antara 40% dan 60% asam stearat, dan jumlah asam palmitate dan asam stearat tidak kurang dari 90,0% lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan minyak lemak <491>* .

Abu total Tidak lebih dari 0,1%. Timbang saksama lebih kurang 1,0 g zat, masukkan ke dalam krus yang telah ditara, pijarkan perlahan hingga suhu lebih kurang $675 \pm 25^\circ$, hingga bebas dari karbon, dinginkan pada desikator, timbang. Jika abu bebas karbon tidak diperoleh, basahkan arang dengan air panas, kumpulkan residu yang tidak larut dalam kertas penyaring bebas abu. Pijarkan kembali residu dan kertas penyaring hingga abu berwarna putih atau hampir putih, saring. Tambahkan filtrat, uapkan hingga kering. Pijarkan hingga suhu lebih kurang $675 \pm 25^\circ$. Jika abu bebas karbon tetap tidak diperoleh, dinginkan krus, tambahkan 15 ml *etanol P*, hancurkan arang dengan pengaduk kaca, bakar etanol dan pijarkan kembali hingga suhu lebih kurang $675 \pm 25^\circ$, dinginkan

dalam desikator, timbang abu dan hitung persentase abu total dari bobot zat yang digunakan.

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

Fase gerak Tetrahidrofurana P.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam *tetrahidrofurana P* hingga diperoleh kadar 40 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair dilengkapi dengan detektor indeks refraktif, kolom 7,5 mm x 60 cm yang berisi bahan pengisi *L21* dengan ukuran partikel 5 µm 100 Å. [Catatan: Dua atau tiga kolom 7,5 mm x 30 cm *L21* dapat digunakan sebagai ganti kolom berukuran 60 cm, asalkan persyaratan kesesuaian sistem dipenuhi.] Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu detektor dan kolom pada 40°.

Lakukan kromatografi terhadap *larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,0% untuk puncak monoester. [Catatan: Waktu retensi relatif untuk *diester*, *monoester*, dan *dietilen glikol berturut-turut* adalah 0,78; 0,84; dan 1,0.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 40 µL) *Larutan uji*, rekam kromatogram respons puncak utama. Hitung persentase asam lemak bebas, *E*, dalam bagian zat yang digunakan dengan rumus:

$$E = I_A \times \frac{270}{561,1}$$

I_A adalah bilangan asam, yang ditentukan dalam *Bilangan asam*.

Hitung persentase monoester dalam bagian zat yang digunakan dengan rumus:

$$\left[\frac{r_M}{(r_M + r_D)} \right] \times (100 - D - E)$$

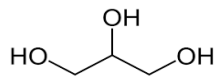
r_M adalah respons puncak monoester, r_D adalah respons puncak diester, *D* adalah persentase dietilen glikol bebas dalam bagian zat yang digunakan, sebagaimana ditetapkan dalam *Dietilen glikol bebas*.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah yang tertutup rapat.

Penandaan Pada etiket dicantumkan hanya untuk penggunaan topikal dan vaginal.

GLISERIN

Glycerin



Gliserol [56-81-5]

$C_3H_8O_3$

BM 92,09

Gliserin mengandung, $C_3H_8O_3$, tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Cairan jernih seperti sirup, tidak berwarna; rasa manis; hanya boleh berbau khas lemah (tajam atau tidak enak). Higroskopik; larutan netral terhadap lakmus.

Kelarutan Dapat bercampur dengan air dan dengan etanol; tidak larut dalam kloroform, dalam eter, dalam minyak lemak, dan dalam minyak menguap.

Perubahan

Baku pembanding *Gliserin BPFi*; bersifat higroskopis. Setelah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Dietilen glikol BPFi*; *Etilen glikol BPFi*.

Perubahan

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah yang diukur sebagai lapisan tipis zat diantara dua lempeng *natrium klorida P* atau *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Gliserin BPFi*.

B. *Dietilen glikol* dan *Etilen glikol* Masing-masing tidak lebih dari 0,10%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah masing-masing *Gliserin BPFi*; *Etilen glikol BPFi*; *Dietilen glikol BPFi* dan *2,2,2-trikloroetanol* (baku internal), larutkan dan encerkan dengan *metanol P* hingga diperoleh kadar berturut-turut adalah 2,0 mg per mL; 0,05 mg per mL; 0,05 mg per mL dan 0,1 mg per mL.

Larutan uji Buat larutan gliserin dan 2,2,2-trikloroetanol dalam *metanol P* hingga diperoleh kadar berturut-turut 50 mg per mL dan 0,10 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, kolom leburan silika 0,53 mm x 30 m dilapisi 3,0 μ m fase diam *G43* dan dideaktivasi dengan lapisan wol kaca. Gas pembawa adalah *helium P*, dengan perbandingan split 10 : 1 dan laju alir lebih kurang 4,5 mL per menit. Pertahankan suhu injektor pada 220° dan suhu detektor 250°. Atur suhu kolom seperti tabel di bawah ini:

Suhu awal (°)	Kenaikan suhu (° per menit)	Suhu akhir	Pertahankan suhu akhir selama (menit)
100	-	100	4
100	50	120	10
120	50	220	6

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif untuk etilen glikol; 2,2,2-trikloroetanol; dietilen glikol dan gliserin berturut-turut adalah lebih kurang 0,3; 0,6; 0,8 dan 1,0; resolusi, *R*, antara dietilen glikol dan gliserin tidak kurang dari 1,5.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume *Larutan uji* (lebih kurang 1 μ L) ke dalam kromatograf dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Berdasarkan *Larutan baku*, identifikasi puncak etilen glikol, 2,2,2-trikloroetanol (baku internal), dan dietilen glikol. Bandingkan perbandingan respons puncak etilen glikol dengan baku internal dan dietilen glikol dengan baku internal pada *Larutan baku* dan *Larutan uji*.

Perbandingan respons puncak dietilen glikol dengan baku internal dalam *Larutan Uji* adalah tidak lebih besar dari perbandingan respons puncak dietilen glikol dengan baku internal dalam *Larutan Baku*, setara dengan tidak lebih dari 0,10% dietilen glikol dalam zat.

Perbandingan respons puncak etilen glikol dengan baku internal dalam *Larutan Uji* adalah tidak lebih besar dari perbandingan respons puncak etilen glikol dengan baku internal dalam *Larutan Baku*, setara dengan tidak lebih dari 0,10% etilen glikol dalam zat.

C. Waktu retensi puncak utama kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Identifikasi B*.

Bobot jenis <981> Tidak kurang dari 1,249.

Warna dan akromisitas <1291> Bandingkan warna zat dengan warna larutan yang dibuat dengan mengencerkan 0,40 mL *besi(III) klorida LK* dengan air hingga 50 mL dalam tabung pembanding warna dengan diameter sama dan amati dari atas terhadap latar belakang putih: tidak lebih gelap dari larutan pembanding.

Perubahan

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 5 mg (0,01%); lakukan penetapan dengan menggunakan 50 g zat dan pembasah *asam sulfat P* 0,5 mL.

Klorida dan Sulfat <361> *Klorida*, tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan menggunakan 7,0 g zat: tidak lebih keruh dari 0,10 mL *asam hidroklorida 0,020 N*.

Klorida dan Sulfat <361> *Sulfat*, tidak lebih dari 20 bpj; lakukan penetapan menggunakan 10,0 g zat: tidak lebih keruh dari 0,20 mL *asam sulfat 0,020 N*.

Hilangkan persyaratan

Logam berat <371> Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 4,0 g dalam 2 mL *asam hidroklorida 0,1 N* dan encerkan dengan air hingga 25 mL.

Cemaran organik Masing-masing cemaran tidak lebih dari 0,1% dan total cemaran tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan kesesuaian sistem Timbang saksama masing-masing sejumlah *Dietilen glikol BPFi* dan *Gliserin BPFi*, larutkan, dan encerkan dengan air hingga diperoleh kadar masing-masing lebih kurang 0,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 50 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom leburan silika 0,53 mm x 30 m dilapisi dengan 3,0 µm fase diam G43 dan “*inlet liner*” dengan bentuk cangkir terbalik atau spiral. Gas pembawa adalah *helium P*, dengan perbandingan split 10 : 1 dan kecepatan linier lebih kurang 38 cm per detik. Pertahankan suhu injektor pada 220° dan suhu detektor pada 250°. Atur suhu kolom seperti tabel di bawah ini:

Suhu awal (°)	Kenaikan suhu (° per menit)	Suhu akhir	Pertahankan suhu akhir selama (menit)
100	-	100	-
100	7,5	220	4

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara dietilen glikol dan gliserin tidak kurang dari 7,0.

Prosedur Suntikkan sejumlah volume *Larutan uji* (lebih kurang 0,5 µL) ke dalam kromatograf dan rekam kromatogram. Hitung persentase masing-masing cemaran, kecuali puncak pelarut dan dietilen glikol dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_T} \right) \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan *r_T* adalah jumlah semua respons puncak dalam *Larutan uji*.

Senyawa terklorinasi Tidak lebih dari 30 bpj Cl; lakukan penetapan sebagai berikut: timbang saksama 5 g zat, masukkan ke dalam labu alas bulat kering 100 mL, tambahkan 15 mL *morfolin P*, refluks selama 3 jam. Bilas kondensor dengan 10 mL air, tampung air bilasan ke dalam labu, dan asamkan hati-hati dengan *asam nitrat P*. Masukkan larutan ke dalam tabung pembanding yang sesuai, tambahkan 0,50 mL *perak nitrat LP*, encerkan dengan air hingga 50,0 mL, campur; kekeruhan tidak lebih dari blangko yang ditambah 0,20 mL *asam hidroklorida 0,020 N* tanpa direfluks.

Asam lemak dan ester Campur 50 g zat dengan 50 mL *air bebas karbon dioksida P* dan 5,0 mL *natrium hidroksida 0,5 N LV*, didihkan campuran selama 5 menit, dinginkan. Tambahkan *fenolftalein LP* dan titrasi kelebihan basa dengan *asam hidroklorida 0,5 N LV*. Lakukan penetapan blangko seperti tertera pada *Titration kembali dalam Titrimetri <711>*: diperlukan tidak lebih dari 1 mL *natrium hidroksida 0,5 N*.

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 5,0%.

Penetapan kadar

Larutan natrium periodat Larutkan 60 g *natrium metaperiodat P* dalam air yang mengandung 120 mL *asam sulfat 0,1 N* hingga volume 1000 mL. Untuk melarutkan periodat tidak boleh dipanaskan. Jika larutan tidak jernih, saring melalui penyaring kaca masir. Simpan larutan dalam wadah tidak tembus cahaya dan bersumbat kaca. Lakukan uji kesesuaian larutan sebagai berikut: pipet 10 mL ke dalam labu tentukur 250-mL, encerkan dengan air sampai tanda (*Larutan natrium periodat encer*). Timbang saksama lebih kurang 550 mg gliserin, larutkan dalam 50 mL air, tambahkan 50,0 mL *Larutan natrium periodat encer*. Sebagai blangko, pipet 50 mL *Larutan natrium periodat encer* ke dalam labu berisi 50 mL air. Biarkan larutan selama 30 menit, kemudian tambahkan 5 mL *asam hidroklorida P* dan 10 mL *kalium iodida LP*, kocok memutar. Biarkan selama 5 menit, tambahkan 100 mL air, dan titrasi dengan *natrium tiosulfat 0,1 N LV*, kocok terus menerus dan tambahkan 3 mL *kanji LP* menjelang titik akhir. Perbandingan volume *natrium tiosulfat 0,1 N LV* yang diperlukan untuk campuran gliserin-periodat dan yang diperlukan untuk blangko antara 0,750 dan 0,765.

Prosedur Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat, masukkan ke dalam gelas piala 600 mL, encerkan dengan 50 mL air, tambahkan *biru bromotimol LP*, dan asamkan dengan *asam sulfat 0,2 N* sampai terjadi warna hijau atau kuning kehijauan. Netralkan dengan *natrium hidroksida 0,05 N* hingga titik akhir berwarna biru tanpa warna hijau. Buat blangko 50 mL air dan netralkan dengan cara yang sama. Pipet 50 mL *Larutan natrium periodat* ke dalam masing-masing gelas piala, campur dengan menggosok hati-hati, tutup dengan kaca arloji, dan biarkan selama 30 menit pada suhu ruang (tidak lebih dari 35°) di tempat gelap atau cahaya redup. Tambahkan 10 mL campuran *etilen glikol P* dan air dengan volume sama, biarkan selama 20 menit. Encerkan masing-masing larutan dengan air hingga lebih kurang 300 mL, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,1 N*

LV hingga pH $8,1 \pm 0,1$ untuk *Larutan uji* dan pH $6,5 \pm 0,1$ untuk blangko, gunakan pH meter.

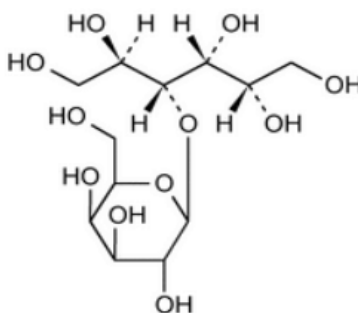
Tiap mL natrium hidroksida 0,1 N
setara dengan 9,210 mg $C_3H_8O_3$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Tambahan Monografi

LAKTITOL

Lactitol



4-O-β-D-Galaktopiranosil-D-glusitol [585-86-4]

Monohidrat [81025-04-9]

Dihidrat [81025-03-8]

$C_{12}H_{24}O_{11}$ BM 344,31

$C_{12}H_{24}O_{11} \cdot H_2O$ BM 362,34

$C_{12}H_{24}O_{11} \cdot 2H_2O$ BM 380,35

Laktitol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{12}H_{24}O_{11}$, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian hablur; putih hingga coklat muda; tidak berbau; rasa agak manis dan tidak ada rasa ikutan.

Baku pembanding *Laktitol BPHI*; merupakan bentuk monohidrat. Simpan dalam wadah tertutup rapat dalam lemari pembeku.

Identifikasi

Spektrum serapan inframerah yang diukur sebagai lapisan tipis zat diantara dua lempeng *natrium klorida P* atau *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Laktitol BPHI*.

Air <1031> *Metode I* Antara 4,5 dan 5,5% untuk bentuk monohidrat; antara 9,5 dan 10,5% untuk bentuk dihidrat; dan tidak lebih dari 0,5% untuk bentuk anhidrat.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,5%.

Cemaran organik Total cemaran tidak lebih dari 1,5%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan Baku Timbang saksama sejumlah *Laktitol BPHI* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per mL.

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Prosedur Lakukan penetapan pada *Larutan baku* dan *Larutan uji* seperti pada *Penetapan kadar* waktu retensi relatif laktosa, glukosa, galaktosa, laktulitol, galaktitol dan sorbitol berturut-turut 0,53; 0,58; 0,67; 0,72; 1,0; 1,55; dan 1,68. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak dari masing-masing cemaran dalam *Larutan Uji*; r_s adalah respons puncak zat dari *Larutan baku*; C_s adalah kadar *Laktitol BPHI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_u adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Gula mereduksi

Larutan baku Pipet 2 mL larutan dekstrosa yang mengandung 0,5 mg per mL ke dalam labu Erlenmeyer 10-mL.

Larutan uji Timbang 500 mg zat masukkan ke dalam labu Erlenmeyer 10-mL. Tambahkan 2 mL air.

Prosedur Secara bersamaan pipet 1 mL *tembaga(II) tartrat basa LP* ke dalam tiap larutan, panaskan hingga mendidih, dinginkan: tidak lebih dari 2,0% dihitung sebagai dekstrosa. Terjadi endapan coklat kemerahan *Larutan uji* tidak lebih keruh dari *Larutan baku*.

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

Fase gerak Air, awaudarakan.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Laktitol BPF1*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 10 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks refraktif dan kolom 7,8 mm x 30 cm berisi bahan pengisi *L34*. Pertahankan suhu kolom pada 85° dan laju alir lebih kurang 0,7 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 1,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase laktitol, C₁₂H₂₄O₁₁ dalam zat yang digunakan 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 *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar Laktitol BPF1 yang digunakan dalam mg per mL *Larutan Baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan Uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

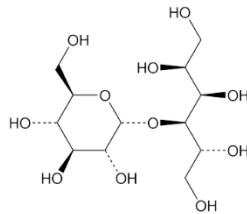
Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada etiket harus dicantumkan, bentuk monohidrat, dihidrat atau anhidrat.

Tambahan Monografi

MALTITOL

Maltitol



D-Glukopiranosil-*D*-glusitol [585-88-6]

C₁₂H₂₄O₁₁

BM 344,31

Maltitol mengandung tidak kurang dari 92,0% dan tidak lebih dari 100,5% *D*-malitol (C₁₂H₂₄O₁₁) yang dihitung terhadap zat anhidrat. Jumlah gula total, alkohol polihidrat lainnya, dan poliol anhidrida jika terdeteksi, tidak termasuk dalam persyaratan atau dalam jumlah yang dihitung berdasarkan *Cemaran umum* <461>.

Pemerian Serbuk hablur putih

Kelarutan Sangat larut dalam air; praktis tidak larut dalam etanol.

Baku pembanding *Maltitol BPF1*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *Kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Maltitol BPF1*.

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

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,0%.

Konduktivitas Tidak lebih dari 20 µS per cm.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 200 mg per mL.

Prosedur Menggunakan pengukur konduktivitas yang sesuai, pilih sel konduktivitas yang sesuai untuk sifat dan konduktivitas larutan yang akan diperiksa. Gunakan bahan referensi bersertifikat, misalnya larutan kalium klorida, yang sesuai untuk pengukuran. Nilai konduktivitas bahan referensi bersertifikat harus mendekati nilai konduktivitas yang diharapkan dari larutan yang akan diperiksa. Setelah mengkalibrasi peralatan dengan larutan bahan referensi bersertifikat, bilas sel konduktivitas beberapa kali dengan air dan setidaknya dua kali dengan larutan berair yang akan diperiksa. Ukur konduktivitas *Larutan uji* pada suhu 20°, sambil diaduk perlahan dengan pengaduk magnetik.

Angka lempeng total *Metode Pelat* Tidak lebih dari 10³ koloni per unit per mL.

Angka Kapang dan Khamir Tidak lebih dari 10² koloni per unit per mL.

Nikel Tidak lebih dari 1 µg per g. Lakukan penetapan menggunakan *Spektrofotometer serapan atom* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan hamburan cahaya <1191>*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20,0 g zat, masukkan dalam labu tentukur 150-mL, larutkan dan encerkan *asam asetat encer LP* sampai tanda.

Larutan blangko Gunakan 150 mL *asam asetat encer LP*.

Larutan baku nikel LP Timbang saksama lebih kurang 4,78 g *nikel(II) sulfat heptahidrat P*, masukkan dalam labu tentukur 1000-mL. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Segera sebelum digunakan, pipet 10,0 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 1000-mL. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. [*Larutan baku nikel LP juga tersedia secara komersial*]

Larutan baku Buat tiga seri larutan baku. Pipet secara terpisah masing-masing 0,5; 1,0; dan 1,5 mL *Larutan baku nikel LP*, masukkan ke dalam labu tentukur 150-mL, masing-masing tambahkan 20,0 g zat, larutkan dan encerkan dengan *asam asetat encer LP* sampai tanda.

Prosedur Pada tiap *Larutan uji*, *Larutan blangko* dan *Larutan baku*, tambahkan 2,0 mL larutan jenuh *amonium pirolidinditiokarbamat P* (lebih kurang 10 g per liter) dan 10,0 mL *metil isobutil keton P*, kocok selama 30 detik terlindung dari cahaya terang. Biarkan lapisan memisah, gunakan lapisan metil isobutil keton.

Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* secara berurutan pada garis emisi 232,0 nm dengan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu “*hollow*” katoda nikel, menggunakan nyala asetilen-udara. Lakukan penetapan blangko. Secara berurutan ukur serapan lapisan organik dari *Larutan baku* dan *Larutan uji* masing-masing triplo. Rekam rata-rata pembacaan tetap untuk masing-masing *Larutan baku* dan *Larutan uji*. Di antara setiap pengukuran, bilas dengan lapisan organik *Larutan blangko*, dan pastikan pembacaan kembali ke nol. Buat kurva kalibrasi serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* terhadap jumlah nikel yang ditambahkan. Dari kurva kalibrasi diperoleh kadar nikel, Ni, dalam bpj *Larutan uji*.

Gula mereduksi Tidak lebih dari 0,3% gula mereduksi sebagai glukosa.

Prosedur Timbang 3,3 g zat dan larutkan dalam 3 mL air dengan bantuan pemanasan perlahan. Dinginkan dan tambahkan 20,0 mL *tembaga(II) sitrat LP*, dan beberapa manik kaca. Didihkan secara perlahan selama 4 menit, dan biarkan selama 3 menit. Dinginkan secara cepat, dan tambahkan 40 mL *asam asetat encer LP*, 60 mL air, dan 20,0 mL *iodum 0,05 N LV*. Tambahkan 25 mL larutan *asam klorida P* dalam air (6:94) sambil dikocok terus menerus. Bila endapan telah larut, titrasi kelebihan iodun dengan *natrium tiosulfat 0,05N LV* menggunakan 2 mL *kanji LP* sebagai indikator, ditambahkan menjelang akhir titrasi. Volume *natrium tiosulfat 0,05N LV* yang dibutuhkan tidak kurang dari 12,8 mL.

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

Fase gerak Air, awaudarakan.

Larutan kesesuaian sistem Timbang sejumlah *Maltitol BPF* dan Sorbitol, larutkan dalam air hingga kadar masing-masing 4,8 mg per g.

Larutan Baku Timbang seksama sejumlah *Maltitol BPF* dan Sorbitol, larutkan dalam air hingga kadar berturut-turut 10 mg per g dan 1,6 mg per g.

Larutan Uji Timbang seksama sejumlah zat larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar 10 mg per g.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks bias dan kolom 7,8 mm × 10 cm berisi bahan pengisi L34. Laju aliran 0,5 mL per menit. Pertahankan suhu kolom 60 ± 2° dan suhu detektor 35°.

Uji Kesesuaian Sistem Lakukan kromatografi terhadap 10 µL *Larutan kesesuaian sistem* dan *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif maltitol dan sorbitol berturut-turut 0,48 dan 1,0; resolusi, *R* tidak lebih dari 2,0 antara maltitol dan sorbitol, simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase D-maltitol (C₁₂H₂₄O₁₁) dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left[\frac{100}{(100 - W)}\right] \times 100$$

r_U dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak maltitol dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*; *C_S* adalah kadar *Maltitol BPFi* dalam mg per g *Larutan baku*; *C_U* adalah kadar Maltitol dalam mg per g *Larutan uji* sesuai dengan bobot yang ditimbang; *W* adalah persentase kadar air.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah yang tertutup rapat.

Tambahan Monografi

LARUTAN MALTITOL

Maltitol Solution

Larutan Maltitol adalah Larutan air yang mengandung tidak kurang dari 50,0% D-maltitol (C₁₂H₂₄O₁₁) (b/b) dan tidak lebih dari 8,0% D-sorbitol (C₆H₁₄O₆) (b/b), yang dihitung terhadap zat anhidrat.

Baku pembanding *Maltitol BPFi*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat; *Dietilen glikol BPFi*; *Etilen glikol BPFi*; *Sorbitol BPFi*.

Identifikasi

A. Encerkan 1,4 g zat dalam 75 mL air. Pipet 3 mL larutan ke dalam tabung reaksi 15 cm, tambahkan 3 mL larutan *katekol P* (1 dalam 10) yang dibuat segar, dan campur. Tambahkan 6 mL *asam sulfat P*, dan aduk, panaskan pada nyala api dengan hati-hati selama sekitar 30 detik: terjadi warna merah muda gelap atau merah anggur.

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

C *Dietilen glikol* dan *etilen glikol* Masing-masing tidak lebih dari 0,10%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Campuran *aseton P:air* (96:4).

Larutan baku persediaan Timbang saksama secara terpisah sejumlah *Dietilen glikol BPFi* dan *Etilen glikol BPFi*, larutkan dan encerkan dengan *pengencer* hingga diperoleh kadar masing-masing 0,05 mg per mL.

Larutan baku internal persediaan 0,5 mg per mL 1,3-butanadiol (*baku internal*) dalam *pengencer*.

Larutan baku 0,04 mg per mL *Dietilen glikol BPFi*, 0,04 mg per mL *Etilen glikol BPFi*, dan 0,04 mg per mL 1,3-butanadiol, dalam *pengencer*, dibuat dari *Larutan baku persediaan* dan *Larutan baku internal persediaan*.

Larutan uji Pindahkan 1,0 g zat ke dalam labu tentukur 25-mL. Tambahkan 1,0 mL air ke dalam labu, dan aduk menggunakan pengocok vorteks selama 3 menit. Tambahkan 2,0 mL *Larutan baku internal persediaan* dan 5 mL *Pengencer*, dan campur dengan pengocok vorteks selama 3 menit. Tambahkan sisa *Pengencer* ke dalam labu tentukur sampai tanda dalam dua bagian yang sama. Campur isinya selama sekitar 3 menit setelah setiap penambahan *Pengencer*. Pipet beningan, saring melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm, buang 2 mL filtrat pertama.

[*Catatan* Gunakan *aseton P* untuk mengendapkan *sorbitol*]

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, kolom leburan silika 0,32 mm x 15 m dilapisi 0,25 µm fase diam *G46* dan dideaktivasi dengan lapisan wol kaca. Gas pembawa adalah *helium P*, dengan perbandingan split 10 : 1 dan laju alir lebih kurang 3,0 mL per menit. Pertahankan suhu injektor pada 240° dan suhu detektor 300°. Atur suhu kolom seperti tabel di bawah ini:

Suhu awal (°)	Kenaikan suhu (° per menit)	Suhu akhir	Pertahankan suhu akhir selama (menit)
70	-	70	2
70	50	300	5

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara etilen glikol dan 1,3-butanadiol tidak kurang dari 15.

[*Catatan Lihat tabel waktu retensi relatif di bawah. Waktu retensi relatif disediakan untuk informasi saja, dan baku harus digunakan untuk memastikan identifikasi puncak yang tepat.*]

Nama	Waktu Retensi Relatif
Etilen Glikol	1,0
1,3-Butanadiol (baku internal)	2,2
Dietilen Glikol	2,8

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Berdasarkan *Larutan baku*, identifikasi puncak etilen glikol, 1,3-butanadiol (baku internal), dan dietilen glikol. Bandingkan perbandingan respons puncak etilen glikol dengan baku internal dan dietilen glikol dengan baku internal pada *Larutan baku* dan *Larutan uji*.

Perbandingan respons puncak dietilen glikol dengan baku internal dalam *Larutan Uji* adalah tidak lebih besar dari perbandingan respons puncak dietilen glikol dengan baku internal dalam *Larutan Baku*, setara dengan tidak lebih dari 0,10% dietilen glikol dalam zat.

Perbandingan respons puncak etilen glikol dengan baku internal dalam *Larutan Uji* adalah tidak lebih besar dari perbandingan respons puncak etilen glikol dengan baku internal dalam *Larutan Baku*, setara dengan tidak lebih dari 0,10% etilen glikol dalam zat.

pH <1071> antara 5,0 dan 7,5, dalam larutan 14% (b/b) zat dalam air bebas karbondioksida.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 31,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%, dihitung terhadap zat anhidrat. Lakukan penetapan menggunakan 2,0 g zat.

Nikel Tidak lebih dari 1 bpj, dihitung terhadap zat anhidrat. Lakukan penetapan menggunakan *Spektrofotometer serapan atom* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan hamburan cahaya <1191>*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20,0 g zat, masukkan dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan *asam asetat encer LP* sampai tanda.

Larutan blangko Gunakan 100 mL *asam asetat encer LP*.

Larutan baku nikel LP Timbang saksama lebih kurang 4,78 g *nikel(II) sulfat heptahidrat P*, masukkan dalam labu tentukur 1000-mL. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Segera sebelum digunakan, pipet 10,0 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 1000-mL. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. [*Larutan baku nikel LP juga tersedia secara komersial*]

Larutan baku Buat tiga seri larutan baku. Pipet secara terpisah masing-masing 0,5; 1,0; dan 1,5 mL *Larutan baku nikel LP*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, masing-masing tambahkan 20,0 g zat, encerkan dengan *asam asetat encer LP* sampai tanda.

Prosedur Pada tiap *Larutan uji*, *Larutan blangko* dan *Larutan baku*, tambahkan 2,0 mL larutan jenuh *amonium pirolidinditiokarbamat P* (lebih kurang 10 g per liter) dan 10,0 mL *metil isobutil keton P*, kocok selama 30 detik terlindung dari cahaya terang. Biarkan lapisan memisah, gunakan lapisan metil isobutil keton. Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* secara berurutan pada garis emisi 232,0 nm dengan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu "hollow" katoda nikel, menggunakan nyala asetilen-udara. Lakukan penetapan blangko. Secara berurutan ukur serapan lapisan organik dari *Larutan baku* dan *Larutan uji* masing-masing triplo. Rekam rata-rata pembacaan tetap untuk masing-masing *Larutan baku* dan *Larutan uji*. Di antara setiap pengukuran, bilas dengan lapisan organik *Larutan blangko*, dan pastikan pembacaan kembali ke nol. Buat kurva kalibrasi serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* terhadap jumlah nikel yang ditambahkan. Dari kurva kalibrasi diperoleh kadar nikel, Ni, dalam bpj *Larutan uji*.

Gula mereduksi Timbang sejumlah zat yang setara dengan 3,3 g maltitol anhidrat. Masukkan ke dalam wadah yang sesuai. Tambahkan 3 mL air, 20 mL *tembaga (II) sitrat LP* dan tambahkan beberapa manik kaca. Panaskan dengan mengatur suhu hingga waktu yang dibutuhkan untuk mendidih adalah 4 menit, dan didihkan selama 3 menit. Dinginkan segera dan tambahkan 40 mL *asam*

asetat encer LP, 60 mL air dan 20 mL iodum 0,05 N LV. Dengan pengocokan terus menerus, tambahkan 25 mL campuran asam asetat P:air (6:94). Jika endapan telah larut, titrasi kelebihan iodum dengan *natrium tiosulfat* 0,05 N LV dan tambahkan 2 mL *kanji LP* pada akhir tirasi sebagai indikator: *natrium tiosulfat* 0,05 N LV yang digunakan tidak kurang dari 12,8 mL; menunjukkan gula mereduksi, terhadap zat anhidrat, sebagai glukosa tidak lebih dari 0,3%.

Penghitungan mikroba <52> dan **Uji mikroba spesifik** <53> Angka Lempeng Total tidak lebih dari 10^3 unit koloni per g; Angka Kapang Khamir tidak lebih dari 10^2 unit koloni per g.

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

Fase gerak Air.

Larutan Baku Timbang saksama sejumlah *Maltitol BPF* dan *Sorbitol BPF* hingga kadar masing-masing 10 mg per mL dan 1,6 mg per mL.

Larutan Uji Timbang saksama sejumlah zat larutkan hingga kadar 20 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatografi cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks refraktif dan kolom 7,8 mm × 10 cm berisi bahan pengisi L34. Laju alir 0,5 mL per menit. Pertahankan suhu kolom $60 \pm 2^\circ$ dan suhu detektor 35° .

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan tidak lebih dari 1,2 untuk maltitol dan sorbitol dan simpangan baku relatif tidak lebih dari 2,0%. [Catatan Waktu retensi relatif untuk maltotriitol, maltitol, dan sorbitol berturut-turut adalah 0,38, 0,48, dan 1,0.]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ L) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase, yang dihitung terhadap zat anhidrat, $C_{12}H_{24}O_{11}$ dan $C_6H_{14}O_6$ dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S}\right) \times \left(\frac{C_S}{C_U}\right) \times \left[\frac{100}{(100 - W)}\right] \times 100$$

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak D-maltitol atau D-sorbitol dari Larutan uji dan Larutan baku; C_S adalah kadar D-maltitol BPF1 atau D-sorbitol BPF1 dalam mg per mL Larutan baku; C_U adalah kadar Larutan Maltitol dalam mg per mL dalam Larutan uji; W adalah persentase dalam uji untuk air. Tidak kurang dari 50,0% D-maltitol (b/b) dan tidak lebih dari 8,0% D-sorbitol (b/b), yang dihitung terhadap zat anhidrat.

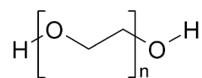
Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah yang tertutup baik.

POLIETILEN GLIKOL

PEG

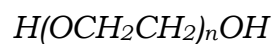
Makrogol

Polyethylene Glycol



Polietilen glikol [25322-68-3]

Polietilen glikol adalah suatu polimer tambahan dari etilen oksida dan air dinyatakan dengan rumus:



n adalah jumlah rata-rata gugus oksietilen. Bobot molekul rata-rata tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari nilai nominal yang tertera pada etiket bila nilai yang tertera pada etiket di bawah 1000; tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari nilai nominal yang tertera pada etiket bila nilai nominal yang tertera pada etiket antara 1000 dan 7000; tidak kurang dari 87,5% dan tidak lebih dari 112,5% dari nilai nominal yang tertera pada etiket bila nilai nominal yang tertera pada etiket di atas 7000. Dapat mengandung antioksidan yang sesuai.

Pemerian Umumnya ditentukan dengan bilangan yang menunjukkan bobot molekul rata-rata. Bobot molekul rata-rata menambah kelarutan dalam air, tekanan uap, higroskopisitas, dan mengurangi kelarutan dalam pelarut organik, suhu beku, berat jenis, suhu nyala dan naiknya kekentalan.

Bentuk cair umumnya jernih dan berkabut, cairan kental, tidak berwarna atau praktis tidak berwarna, agak higroskopik, bau khas lemah.

Bentuk padat biasanya praktis tidak berbau dan tidak berasa, putih, licin seperti plastik mempunyai konsistensi seperti malam, serpihan butiran atau serbuk, putih gading.

Pada tabel di bawah ini menunjukkan suhu beku rata-rata, sesuai sifat pada umumnya dari masing-masing mutu.

Bobot molekul nominal polietilen glikol	Suhu beku rata-rata (°)
300	-11
400	6
600	20
900	34
1000	38
1450	44
3350	56
4500	58
8000	60

Kelarutan Bentuk cair bercampur dengan air, bentuk padat mudah larut dalam air, larut dalam aseton, dalam etanol 95%, dalam kloroform, dalam etilen glikol monoetil eter, dalam etil asetat dan dalam toluena; tidak larut dalam eter dan dalam heksana.

Tambahan persyaratan

Baku pembanding *Dietilen glikol BPF1. Etilen glikol BPF1.*

Kesempurnaan melarut dan warna larutan Larutan 5 g zat dalam 50 mL air: tidak berwarna; jernih untuk bentuk cair dan tidak lebih dari agak berkabut dari bentuk padat.

Perubahan

Kekentalan <1051> Lakukan uji kentalan dengan menggunakan viskosimeter kapiler dengan waktu aliran tidak kurang dari 200 detik, dan suhu tangas cairan dijaga pada $98,9^{\circ} \pm 0,3^{\circ}$. Batas-batas kekentalan dinyatakan dalam tabel

berikut. Untuk polietilen glikol yang tidak terdapat dalam tabel, hitung batas kekentalannya dengan interpolasi.

Bobot Molekul Nominal Rata-rata	Rentang Kekentalan Sentistokes	Bobot Molekul Nominal Rata-rata	Rentang Kekentalan Sentistokes
200	3,9 hingga 4,8	2400	49 hingga 65
300	5,4 hingga 6,4	2500	51 hingga 70
400	6,8 hingga 8,0	2600	54 hingga 74
500	8,3 hingga 9,6	2700	57 hingga 78
600	9,9 hingga 11,3	2800	60 hingga 83
700	11,5 hingga 13,0	2900	64 hingga 88
800	12,5 hingga 14,5	3000	67 hingga 93
900	15,0 hingga 17,0	3250	73 hingga 105
1000	16,0 hingga 19,0	-	-
1100	18,0 hingga 22,0	3500	87 hingga 123
1200	20,0 hingga 24,5	3750	99 hingga 140
1300	22,0 hingga 27,5	4000	110 hingga 158
1400	24 hingga 30	4250	123 hingga 177
1450	25 hingga 32	4500	140 hingga 200
1500	26 hingga 33	4750	155 hingga 228
1600	28 hingga 36	5000	170 hingga 250
1700	31 hingga 39	5500	206 hingga 315
1800	33 hingga 42	6000	250 hingga 390
1900	35 hingga 45	6500	295 hingga 480
2000	38 hingga 49	7000	350 hingga 590
2100	40 hingga 53	7500	405 hingga 735
2200	43 hingga 56	8000	470 hingga 900
2300	46 hingga 60	-	-

Hilangkan persyaratan

Cemaran senyawa organik mudah menguap <471> Metode IV Memenuhi syarat untuk benzen, kloroform, metilen dan trikloroetilena.

Perubahan

Bobot jenis bentuk cair Pada suhu 25° lebih kurang 1,12.

Perubahan

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat dengan melarutkan 5,0 g zat dalam 100 mL *air bebas karbon dioksida P* dan tambahkan 0,3 mL larutan jenuh *kalium klorida P*.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 25,0 g zat dalam cawan platina yang telah ditara, sisa dibasahkan dengan 2 mL *asam sulfat P*.

Hilangkan persyaratan

Arsen <321> *Metode II* Tidak lebih dari 3 bpj.

Perubahan

Etilen glikol dan dietilen glikol Jumlah etilen glikol dan dietilen glikol tidak lebih dari 0,25% (Untuk polietilen glikol yang mempunyai bobot molekul nominal kurang dari 450).

Larutan baku Timbang saksama secara terpisah sejumlah *Dietilen glikol BPF I* dan *Etilen glikol BPF I*, larutkan dan encerkan dengan air hingga diperoleh kadar masing-masing 500 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 4 g zat, masukkan ke dalam labu tentukur 10-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda, campur.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan kolom baja tahan karat 3 mm x 1,5 m yang berisi 12% bahan pengisi *G13* pada *S1NS*. Pertahankan suhu injektor, detektor dan kolom berturut-turut pada 250°, 280° dan 140°. Gunakan *nitrogen P* atau gas inert lain yang sesuai sebagai gas pembawa. Laju alir lebih kurang 50 mL per menit.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 2 µL *Larutan baku* ke dalam kromatograf yang dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Etilen glikol tereluasi lebih dahulu, diikuti dengan dietilen glikol. Hitung persentase etilen glikol dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_{u1}}{r_{s1}}\right)\left(\frac{C_{s1}}{C_U}\right)100$$

r_{u1} adalah respons puncak etilen glikol dalam *Larutan uji*; r_{s1} adalah respons puncak etilen glikol dalam *Larutan baku*; C_{s1} adalah kadar etilen glikol dalam mg per mL *Larutan baku*; C_u adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Hitung persentase dietilen glikol dengan rumus:

$$\left(\frac{r_{u2}}{r_{s2}}\right)\left(\frac{C_{s2}}{C_U}\right)100$$

r_{u2} adalah respons puncak dietilen glikol dalam *Larutan uji*; r_{s2} adalah respons puncak dietilen glikol dalam *Larutan baku*; C_{s2} adalah kadar dietilen glikol dalam mg per mL *Larutan baku*; C_u adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Perubahan

Etilen glikol dan dietilen glikol Jumlah etilen glikol dan dietilen glikol tidak lebih dari 0,25% (Untuk polietilen glikol yang mempunyai bobot molekul nominal 450 atau lebih, tetapi tidak lebih dari 1000).

Larutan Serum(IV) amonium nitrat Larutkan 6,25 g *serium(IV) amonium nitrat P* dalam 100 mL *asam nitrat 0,25 N*. Gunakan dalam waktu 3 hari.

Larutan Baku Persediaan Timbang saksama sejumlah *Dietilen glikol BPFI*, larutkan dan encerkan dengan campuran asetonitril yang baru didestilasi-air (1:1), hingga kadar 2,5 mg per mL.

Larutan uji persediaan Timbang saksama lebih kurang 50,0 g zat dalam 75 mL *difenileter P* dalam labu destilasi 250 mL, bila perlu yang sudah dihangatkan, hingga dapat melelehkan kristal. Destilasi perlahan-lahan pada tekanan 1 mmHg hingga 2 mmHg, ke dalam labu penampung berukuran 100 mL yang mempunyai tanda ukuran per jarak 1 mm hingga diperoleh 25 mL destilat. Tambahkan 20,0 mL air ke dalam destilat, kocok kuat dan biarkan lapisan memisah. Dinginkan dalam tangas es hingga *difenileter* mengeras untuk memudahkan pemisahan. Saring lapisan air yang terpisah melalui penyaring, cuci *difenileter* dengan 5,0 mL air es. Kumpulan filtrat dan air pembilas ke dalam labu tentukur 25-mL. Hangatkan hingga suhu ruang, encerkan dengan air jika

perlu sampai tanda. Campur larutan ini dengan 25,0 mL *asetonitril P* yang baru didestilasi dalam labu Erlenmeyer 125 mL bersumbat kaca.

Larutan blangko Campuran 15,0 mL *larutan Serium(IV) amonium nitrat* dan 10,0 mL *asetonitril* yang baru didestilasi-air (1:1).

Larutan Baku Pipet 10,0 mL *Larutan baku persediaan* masukkan ke dalam *larutan Serium(IV) amonium nitrat* 15,0 mL, tetapkan serapan larutan baku dalam waktu 2 sampai 5 menit pada panjang gelombang serapan maksimum 450 nm. Gunakan *Larutan blangko*.

Larutan uji Pipet 10,0 mL *larutan uji persediaan* masukkan ke dalam *larutan Serium(IV) amonium nitrat* 15,0 mL, tetapkan serapan larutan baku dalam waktu 2 sampai 5 menit pada panjang gelombang serapan maksimum 450 nm. Gunakan *Larutan blangko*.

Serapan *Larutan uji* tidak lebih besar dari *Larutan baku*.

Perubahan

Etilen oksida dan 1,4-dioksan bebas Tidak lebih dari 10 bpj etilen oksida atau 1,4-dioksan.

“*Stripped*” Polietilen glikol 400 Masukkan sejumlah 3000 g polietilen glikol 400 ke dalam labu alas bulat 5000 mL berleher 3 dilengkapi dengan sebuah pengaduk, termometer, tabung dispersi gas, saluran pipa vakum. Pada suhu ruang, kurangi tekanan labu dibawah 1 mmHg menggunakan vakum perlahan lahan untuk menghilangkan busa. Setelah busa habis, alirkan nitrogen P sambil diaduk, biarkan tekanan meningkat hingga 10 mmHg. Lanjutkan “*stripping*” paling kurang 1 jam. Prosedur “*stripping*” harus diverifikasi dengan menyuntikkan “*stripped*” Polietilen glikol 400 melalui “*headspace*”. [catatan: nilai 10 mm adalah suatu panduan. Deviasi dari nilai ini hanya mempengaruhi total waktu yang dibutuhkan untuk melakukan “*stripping*” pada polietilen glikol 400.] Matikan pompa vakum, dan kembalikan tekanan labu pada tekanan atmosfer sambil mengalirkan gas *nitrogen P*. Singkirkan tabung dispersi gas, sementara gas masih mengalir, kemudian tutup aliran gas. Pindahkan “*Stripped*” Polietilen glikol 400 ke dalam wadah sesuai berisi gas *nitrogen P*

Larutan baku [Perhatian Etilen oksida dan 1,4-dioksan beracun dan mudah terbakar. Persiapkan larutan dalam lemari asam yang berventilasi baik]. Masukkan 4,90 g “*Stripped*” Polietilen glikol 400 ke dalam vial “*headspace*” 22-mL yang telah ditara dan dapat ditutup. Tambahkan 48 µL 1,4-dioksan setara

dengan 50,0 mg 1,4-dioksan P. Tutup dan segel. Lanjutkan penyiapan etilen oksida sebagai berikut:

Etilen oksida bersifat gas pada suhu ruang. Biasanya disimpan dalam tabung silinder gas atau dalam “*metal pressure bomb*” kecil. Dinginkan silinder dalam lemari pendingin sebelum digunakan. Pindahkan sejumlah lebih kurang 5 mL etilen oksida cair ke dalam gelas piala 100 mL yang didinginkan dalam es. Menggunakan siring kromatografi kedap gas yang sudah didinginkan dalam lemari pendingin, pindahkan 57 μ L etilen oksida cair setara dengan 50,0 mg etilen oksida, masukkan ke dalam campuran vial “*headspace*”, campur. Pindahkan 2 mL larutan menggunakan siring ke dalam gelas piala 5 mL. Pindahkan 1,0 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan “*Stripped*” Polietilen glikol 400 sampai tanda. Pipet 10,0 mL larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan “*Stripped*” Polietilen glikol 400 sampai tanda, campur, diperoleh larutan baku dengan kadar 10 μ g per g untuk etilen oksida dan 1,4-dioksan. Pipet 1,0 mL larutan baku, masukkan ke dalam vial “*headspace*” 22-mL, segel dengan septum silikon.

Larutan Kesesuaian sistem Masukkan 4,90 g “*Stripped*” Polietilen glikol 400 ke dalam vial “*headspace*” 22-mL. Pipet 50 μ L *asetaldehida P* masukkan ke dalam vial. Menggunakan prosedur pada *Larutan baku*, masukkan 50,0 μ L etilen oksida cair ke dalam vial. Segera sumbat dan segel vial dan kocok. Pipet 1,0 mL larutan ini, masukkan dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan “*Stripped*” polietilen glikol 400 sampai tanda. Pipet 10,0 mL larutan ini, dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan “*Stripped*” polietilen glikol 400 sampai tanda. Pipet 1,0 mL larutan kesesuaian sistem masukkan ke dalam vial “*headspace*” 22-mL, sumbat dan segel seperti pada *Larutan baku*.

Larutan uji Timbang saksama 1 g zat, masukkan ke dalam vial “*headspace*” 22-mL. Sumbat dan segel seperti *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan “*headspace autosampler*” penyeimbang tekanan otomatis, detektor ionisasi nyala dan kolom kapiler dari leburan silika 0,32 mm x 50 m berisi bahan pengisi G27 dengan ukuran partikel 5 μ m sebagai fase diam. Atur suhu detektor 250°, suhu injektor 85°, suhu kolom dari 70° hingga 250° dengan kenaikan suhu 10° per menit dan detektor pada suhu 250°. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 2,9 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera dalam *prosedur*.

Waktu retensi relatif asetaldehida dan etilen oksida berturut-turut 0,9 dan 1,0; resolusi antara puncak asetaldehida dan puncak etilen oksida tidak kurang dari 1,3.

Prosedur Letakkan vial *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam *autosampler*. Panaskan vial pada suhu 80° selama 30 menit. Suntikkan *Larutan uji* dan *Larutan baku* masing-masing 1,0 mL menggunakan 2 ml siring kromatografi kedap gas yang telah dipanaskan dalam oven pada suhu 90°. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Waktu retensi relatif etilen oksida dan 1,4-dioksan berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 3,4. Respons puncak etilen oksida dan 1,4-dioksan dari *Larutan uji* tidak lebih dari *Larutan baku*.

Perubahan

Penetapan kadar

Bobot molekul rata-rata

Larutan anhidrida ftalat Masukkan 49,0 g *anhidrida ftalat P* ke dalam botol cokelat, dan larutkan dalam 300 mL *piridina P* yang diambil dari botol baru atau baru didestilasi pada *anhidrida ftalat*. Kocok kuat hingga larut sempurna. Tambahkan 7 g *imidazol P*, goyang hati-hati agar larut, dan biarkan selama 16 jam sebelum digunakan.

Larutan uji untuk polietilen glikol cair Masukkan hati-hati 25,0 mL *Larutan anhidrida ftalat* ke dalam botol bertekanan yang tahan panas dan kering. Kemudian tambahkan hati-hati sejumlah zat yang telah ditimbang saksama setara dengan bobot molekul rata-rata yang diinginkan dibagi dengan 160. Tutup botol. Dan bungkus dengan kantong kain.

Larutan uji untuk polietilen glikol padat Masukkan hati-hati 25,0 mL *Larutan anhidrida ftalat* ke dalam botol bertekanan tahan panas dan kering. Kemudian masukkan sejumlah zat yang telah ditimbang saksama setara dengan bobot molekul rata-rata yang diinginkan dibagi dengan 160; karena kelarutannya terbatas, jangan gunakan zat lebih dari 25 g. Tambahkan 25 mL *piridina P* yang diambil dari botol baru atau baru didestilasi pada *anhidrida ftalat*, goyang hingga larut sempurna. Sumbat botol dan bungkus dengan kantong kain.

Prosedur Celupkan botol di dalam tangas air yang dipertahankan pada suhu antara 96° dan 100° setinggi larutan dalam botol. Angkat botol dari tangas air setelah 5 menit, dan tanpa membuka pembungkus, goyang selama 30 detik agar homogen. Panaskan dalam tangas air selama 30 menit (60 menit untuk polietilen glikol yang mempunyai bobot molekul 3000 atau lebih), kemudian angkat botol

dari tangas, biarkan dingin hingga suhu ruang. Buka sumbat botol dengan hati-hati untuk melepas tekanan, keluarkan botol dari kantong kain, tambahkan 10 mL air, goyang. Tunggu 2 menit, tambahkan 0,5 mL larutan *fenolftalein P* dalam *piridina P* (1 dalam 100). Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,5 N LV* hingga terjadi warna merah muda pertama yang menetap selama 15 detik. Volume *natrium hidroksida 0,5 N LV* yang diperlukan dinyatakan sebagai V_S . Lakukan penetapan blangko menggunakan 25,0 mL *Larutan anhidrida ftalat* dan setiap penambahan *piridina P* ke dalam botol. Catat volume *natrium hidroksida 0,5 N LV* yang diperlukan oleh blangko sebagai V_B . Hitung bobot molekul rata-rata dengan rumus:

$$2000 \left(\frac{W}{N(V_B - V_S)} \right)$$

W adalah bobot zat (mg) dalam larutan uji sesuai dengan bobot yang ditimbang; N adalah normalitas *natrium hidroksida 0,5 N LV*; V_B adalah volume *natrium hidroksida 0,5 N LV* dalam mL yang diperlukan oleh *blangko*; V_S adalah volume *natrium hidroksida 0,5 N LV* dalam mL yang diperlukan oleh zat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Tambahan persyaratan

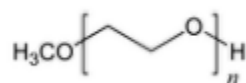
Penandaan Pada etiket dicantumkan bobot molekul rata-rata polietilen glikol, nama dan jumlah antioksidan yang ditambahkan.

Tambahan Monografi

POLIETILEN GLIKOL

MONOMETIL ETER

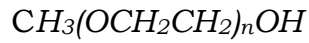
Polyethylene Glycol Monomethyl Ether



Polietilen glikol monometil eter [9004-74-4]

Polietilen glikol monometil eter adalah suatu polimer tambahan dari etilen oksida

dan metanol dinyatakan dengan rumus:



n adalah jumlah rata-rata gugus oksietilen. Bobot molekul rata-rata tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari nilai nominal yang tertera pada etiket bila nilai yang tertera pada etiket di bawah 1000; tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari nilai nominal yang tertera pada etiket bila nilai nominal yang tertera pada etiket antara 1000 dan 4750; tidak kurang dari 87,5% dan tidak lebih dari 112,5% dari nilai nominal yang tertera pada etiket bila nilai nominal yang tertera pada etiket di atas 4750.

Pemerian Umumnya ditentukan dengan bilangan yang menunjukkan bobot molekul rata-rata. Bobot molekul rata-rata menambah kelarutan dalam air, tekanan uap, higroskopisitas, dan mengurangi kelarutan dalam pelarut organik, suhu beku, berat jenis, “*flash point*” dan naiknya kekentalan.

Bentuk cair umumnya jernih dan berkabut, cairan kental, tidak berwarna atau praktis tidak berwarna, agak higroskopik, bau khas lemah.

Bentuk padat mempunyai konsistensi seperti malam, putih, praktis tidak berbau dan tidak berasa, atau keping putih gading, butiran atau serbuk.

Pada tabel di bawah ini menunjukkan suhu beku rata-rata, sesuai sifat pada umumnya dari masing-masing bentuk umum yang ada.

Bobot molekul nominal polietilen glikol monometil eter	Perkiraan Suhu beku (°)
350	-7
550	17
750	28
1000	35
2000	51
5000	59
8000	60

10000	61
-------	----

Kelarutan Bentuk cair bercampur dengan air, bentuk padat mudah larut dalam air, larut dalam aseton, dalam etanol, dalam kloroform, dalam etilen glikol monoetil eter, dalam etil asetat dan dalam toluena; tidak larut dalam eter dan dalam heksana.

Baku pembanding *Dietilen glikol BPF1. Etilen glikol BPF1.*

Kesempurnaan melarut dan warna larutan Larutan 5 g zat dalam 50 mL air: tidak berwarna; jernih untuk bentuk cair dan tidak lebih dari sedikit berkabut untuk bentuk padat.

Kekentalan <1051> Lakukan uji kekentalan menggunakan viskometer kapiler dengan waktu aliran tidak kurang dari 200 detik, dan suhu tangas cairan dijaga pada $98,9^{\circ} \pm 0,3^{\circ}$. Batas-batas kekentalan dinyatakan dalam tabel berikut. Untuk polietilen glikol monometil eter yang tidak setara dalam tabel, hitung kekentalannya dengan interpolasi.

Bobot Molekul Nominal	Rentang Kekentalan Sentistokes	Bobot Molekul Nominal	Rentang Kekentalan Sentistokes
350	3,5 hingga 4,5	2750	50 hingga 78
450	4,9 hingga 6,0	3000	60 hingga 95
550	6,1 hingga 7,3	3250	72 hingga 113
650	7,9 hingga 9,2	3500	85 hingga 133
750	9,7 hingga 11,1	3750	99 hingga 155
850	11,5 hingga 13,1	4000	114 hingga 178
950	13,3 hingga 15,2	4250	130 hingga 204

1000	13,3 hingga 17,3	4500	148 hingga 231
1100	15,0 hingga 19,7	4750	167 hingga 260
1200	16,9 hingga 22,1	5000	175 hingga 305
1300	18,8 hingga 24,6	5500	215 hingga 375
1400	20,7 hingga 27,1	6000	260 hingga 455
1500	23 hingga 30	6500	310 hingga 545
1600	25 hingga 33	7000	365 hingga 640
1700	27 hingga 35	7500	425 hingga 745
1800	29 hingga 38	8000	490 hingga 860
1900	31 hingga 41	8500	560 hingga 980
2000	33 hingga 44	9000	640 hingga 1110
2250	36 hingga 54	9500	715 hingga 1250
2500	40 hingga 64	10000	775 hingga 1475

Bobot jenis bentuk cair Pada suhu 25° lebih kurang 1,09-1,10.

pH <1071> Antara 4,5 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan yang dibuat dengan melarutkan 5,0 g zat dalam 100 mL *air bebas karbon dioksida P* dan tambahkan 0,30 mL larutan jenuh *kalium klorida P*.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 25,0 g zat dibasahkan dengan 2 mL *asam sulfat P* dalam cawan platina.

Etilen glikol dan dietilen glikol Jumlah etilen glikol dan dietilen glikol tidak lebih dari 0,25% (Untuk polietilen glikol monometil eter yang mempunyai bobot molekul nominal kurang dari 600).

Larutan baku Buat larutan dalam air *Etilen glikol BPF1* dan *Dietilen glikol BPF1* hingga kadar masing-masing 500 µg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, larutkan dalam air hingga kadar 400 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom 3 mm x 1,0 m dengan ukuran partikel 60-80 mesh pada penyangga S2. Pertahankan suhu injektor dan kolom berturut-turut pada 260° dan 200°. Gunakan *nitrogen P* atau gas inert lain yang sesuai sebagai gas pembawa. Laju alir lebih kurang 20 mL per menit.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (1,0 µL) *Larutan uji* dan *Larutan baku* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Etilen glikol tereluasi lebih dahulu, diikuti dengan dietilen glikol dan polietilen glikol monometil eter.

Hitung persentase etilen glikol dan dietilen glikol dalam zat dengan rumus:

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

r_i adalah respons puncak etilen glikol atau dietilen glikol dalam *Larutan uji*; r_s adalah respons puncak etilen glikol atau dietilen glikol dalam *Larutan baku*; C_s adalah kadar etilen glikol atau dietilen glikol dalam mg per mL *Larutan baku*; C_u adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Etilen glikol dan dietilen glikol Jumlah etilen glikol dan dietilen glikol tidak lebih dari 0,25%. (Untuk polietilen glikol monometil eter yang mempunyai bobot molekul nominal antara 600 sampai 1500).

Larutan A Larutkan sejumlah *serium(IV) amonium nitrat P* dalam *asam nitrat 0,25 N* hingga kadar 62,5 mg per mL. Gunakan dalam waktu 3 hari.

Larutan B *Asetonitril P* yang baru didestilasi-air (50:50).

Larutan Baku Timbang saksama sejumlah *Dietilen glikol BPF1* larutkan dengan *Larutan B* hingga kadar 2,5 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 50,0 g zat dalam 75 mL *difenileter P* dalam labu destilasi 250-mL, bila perlu dihangatkan untuk melelehkan hablur. Destilasi perlahan-lahan pada tekanan 1 mmHg hingga 2 mmHg, ke dalam labu penampung berukuran 100 mL yang mempunyai tanda ukuran per jarak 1 mL hingga diperoleh 25 mL destilat. Tambahkan 20,0 mL air ke dalam destilat, kocok kuat dan biarkan lapisan memisah. Dinginkan dalam tangas es hingga *difenileter* mengeras untuk memudahkan pemisahan. Saring lapisan air yang terpisah melalui penyaring, bilas *difenileter* dengan 5,0 mL air es. Kumpulkan filtrat dan air pembilas ke dalam labu tentukur 25-mL. Hangatkan hingga suhu ruang, encerkan dengan air sampai tanda. Campur larutan ini dengan 25,0 mL *asetonitril P* yang baru didestilasi dalam labu Erlenmeyer 125-mL bersumbat kaca.

Larutan blangko *Larutan A-Larutan B* (60:40).

Prosedur Pipet 10,0 mL masing-masing Larutan baku, Larutan uji, dan Larutan blangko, masukkan dalam labu 50-mL terpisah yang berisi 15,0 mL Larutan A. Lakukan penetapan jumlah etilen glikol dan dietilen glikol dengan mengukur serapan Larutan baku dan Larutan uji pada Panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 450 nm. Lakukan penetapan blangko.

Serapan Larutan uji tidak lebih besar dari serapan Larutan baku.

Etilen oksida dan 1,4-dioksan bebas Tidak lebih dari 10 bpj etilen oksida atau 1,4-dioksan.

“Stripped” MPEG 350 Masukkan sejumlah 3000 g polietilen glikol monometil eter 350 ke dalam labu alas bulat 5000-mL berleher 4 dilengkapi dengan pengaduk, termometer, tabung dispersi gas, saluran pipa vakum, perangkap es kering; dan mantel pemanas. Pada suhu ruang, kurangi tekanan labu dibawah 1 mmHg menggunakan vakum perlahan lahan untuk menghilangkan busa. Setelah busa habis, alirkan *nitrogen P* sambil diaduk, biarkan tekanan meningkat hingga 10 mmHg. Panaskan labu 130⁰ dan menaikkan tekanan hingga 60 mmHg. Lanjutkan *stripping* selama 4 jam, dinginkan hingga suhu ruang. Matikan pompa vakum, dan kembalikan tekanan labu pada tekanan atmosfir sambil mengalirkan gas *nitrogen P*. Singkirkan tabung dispersi gas, sementara gas masih mengalir, kemudian tutup aliran gas. Pindahkan *“Stripped” MPEG 350* dalam wadah sesuai berisi gas *nitrogen P*.

Larutan baku [Perhatian Etilen oksida dan 1,4-dioksan beracun dan mudah terbakar, persiapkan larutan ini dalam lemari asam yang berventilasi baik]. Timbang saksama sejumlah *“stripped” MPEG 350* masukkan ke dalam vial yang dapat disegel, tambahkan sejumlah 1,4-dioksan sesuai dengan bobot yang ditimbang.

Lanjutkan penyiapan etilen oksida sebagai berikut:

Etilen oksida berbentuk gas pada suhu ruang. Biasanya disimpan dalam tabung silinder gas atau dalam metal *“pressure bomb”* kecil. Dinginkan silinder dalam lemari pendingin sebelum digunakan. Pindahkan sejumlah lebih kurang 5 mL etilen oksida cair ke dalam gelas piala 100-mL yang didinginkan dalam es. Menggunakan siring kromatografi kedap gas yang sudah didinginkan dalam lemari pendingin, tambahkan sesuai dengan bobot yang dipindahkan. Vial segera disegel dan dikocok. Encerkan larutan secara kuantitatif dan bertahap hingga kadar antara 5 sampai 20 ppm dari 2 komponen (misalnya 5, 10, 15 dan

20 ppm). Pipet 1,0 mL masing-masing larutan masukkan ke dalam vial “headspace” 22-mL segel dengan septum silikon.

Larutan Uji Timbang $1 \pm 0,01$ g zat, masukkan ke dalam vial “headspace” 22-mL, segel seperti tertera pada *Larutan baku*.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan penyeimbang tekanan otomatis “headspace autosampler”. Kolom kapiler dari leburan silika 0,32 mm x 50 m berisi bahan pengisi G27 dengan ukuran partikel 5 μm sebagai fase diam. Atur suhu detektor 250°, *transfer line* 140°, suhu kolom dari 70° hingga 250° dengan kenaikan suhu 10° per menit. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 0,8 mL per menit.

Kalibrasi Letakkan vial berisi *Larutan baku* dalam “automatic sampler” dan buat urutan kerja hingga tiap vial dipanaskan pada suhu 110° selama 30 menit sebelum sejumlah zat yang sesuai yang diambil dari sistem “headspace autosampler”, disuntikkan ke dalam kromatograf. Pasang “automatic sampler” hingga alat suntik dapat ditarik setiap 0,3 menit, waktu penekanan 1 menit, waktu suntik 0,08 menit dan tekanan vial 22 psig dengan kipas vial dibuka. Dapatkan respons puncak etilen oksida dan 1,4-dioksan dengan waktu retensi relatif berturut-turut 1,0 dan 3,1. Buat kurva kalibrasi. Antara 2 titik kalibrasi tidak boleh menyimpang lebih dari 10%.

Prosedur Letakkan vial *Larutan uji* ke dalam “autosampler” lakukan seperti *Larutan baku*. Suntikkan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung kadar etilen oksida atau 1,4-dioksan menggunakan kurva kalibrasi.

2-Metoksietanol Tidak lebih dari 10 bpj 2-metoksietanol.

“Stripped” MPEG 350 dan *Larutan uji* Lakukan seperti tertera pada *Batas etilen oksida dan 1,4-dioksan bebas*.

Larutan Baku [perhatian 2-metoksietanol beracun dan mudah terbakar. Persiapkan larutan ini dalam lemari asam yang berventilasi baik]. Timbang saksama sejumlah “stripped” MPEG 350 masukkan ke dalam vial yang dapat disegel, tambahkan sejumlah 2-metoksietanol sesuai dengan bobot yang ditimbang. Encerkan larutan secara kuantitatif dan bertahap hingga kadar antara 5 sampai 20 ppm (misalnya 5, 10, 15 dan 20 ppm). Pipet 1,0 mL masing-masing larutan masukkan ke dalam vial “headspace” 22-mL segel dengan septum silikon.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan penyeimbang tekanan otomatis “*headspace autosampler*”. Kolom kapiler dari leburan silika 0,53 mm x 15 m berisi bahan pengisi *G16* dengan ukuran partikel 1 µm sebagai fase diam. Atur suhu detektor 275°, *transfer line* 140°, suhu kolom diprogram seperti pada tabel.

Suhu awal	Kenaikan suhu	Suhu akhir	Waktuambat pada suhu akhir
50	-	50	2
70	10	250	-

Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 15 mL per menit.

Kalibrasi Letakkan vial berisi *Larutan baku* dalam “*automatic sampler*” dan buat urutan kerja hingga tiap vial dipanaskan pada suhu 100° selama 20 menit sebelum sejumlah zat yang sesuai yang diambil dari sistem “*headspace autosampler*”, disuntikkan ke dalam kromatograf. Pasang “*automatic sampler*” hingga alat suntik dapat ditarik setiap 0,3 menit, waktu penekanan 1 menit, waktu suntik 0,08 menit dan tekanan vial 22 psig dengan kipas vial dibuka. Buat kurva kalibrasi. Antara 2 titik kalibrasi tidak boleh menyimpang lebih dari 10%.

Prosedur Letakkan vial *Larutan uji* ke dalam “*autosampler*” lakukan seperti *Larutan baku*. Suntikkan *Larutan uji* ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Hitung kadar 2-metoksietanol menggunakan kurva kalibrasi.

Penetapan kadar

Bobot molekul rata-rata

Larutan anhidrida ftalat Masukkan 49,0 g *anhidrida ftalat P* ke dalam botol cokelat, dan larutkan dalam 300 mL *piridina P* yang diambil dari botol baru atau baru didestilasi diatas *anhidrida ftalat*. Kocok kuat hingga larut sempurna. Tambahkan 7 g *imidazol P*, goyang hati-hati agar larut, dan biarkan selama 16 jam sebelum digunakan.

Larutan uji untuk polietilen glikol monometil eter cair Masukkan hati-hati 25,0 mL *Larutan anhidrida ftalat* ke dalam botol bertekanan yang tahan panas dan kering. Kemudian tambahkan hati-hati sejumlah zat yang telah ditimbang saksama setara dengan bobot molekul rata-rata yang diinginkan dibagi dengan 80. Sumbat botol. Dan bungkus dengan kantong kain.

Larutan uji untuk polietilen glikol monometil eter padat Masukkan hati-hati 25,0 mL *Larutan anhidrida ftalat* ke dalam botol bertekanan tahan panas dan kering. Kemudian masukkan sejumlah zat yang telah ditimbang saksama setara dengan bobot molekul rata-rata yang diinginkan dibagi dengan 80; karena kelarutannya terbatas, jangan gunakan zat lebih dari 25 g. Tambahkan 25 mL *piridina P* yang diambil dari botol baru atau baru didestilasi diatas anhidrida ftalat, goyang hingga larut sempurna. Sumbat botol dan bungkus dengan kantong kain.

Prosedur Celupkan botol di dalam tangas air yang dipertahankan pada suhu antara 96° dan 100° setinggi larutan dalam botol. Angkat botol dari tangas air setelah 5 menit, dan tanpa membuka pembungkus, goyang selama 30 detik agar homogen. Panaskan dalam tangas air selama 30 menit (60 menit untuk polietilen glikol monometil eter yang mempunyai bobot molekul 3000 atau lebih), kemudian angkat botol dari tangas, biarkan dingin hingga suhu ruang. Buka tutup botol dengan hati-hati untuk melepas tekanan, keluarkan botol dari kantong, tambahkan 10 mL air, goyang. Tunggu 2 menit, tambahkan 0,5 mL larutan *fenolftalein P* dalam *piridina P* (1 dalam 100). Titrasi dengan *natrium hidroksida 0,5 N LV* hingga terjadi warna merah muda yang pertama yang menetap selama 15 detik, *natrium hidroksida 0,5 N LV* dalam mL yang diperlukan dinyatakan sebagai V_s . Lakukan penetapan blangko terhadap 25,0 mL *Larutan anhidrida ftalat* dan setiap penambahan *piridina P* ke dalam botol. Catat volume dalam mL dari *natrium hidroksida 0,5 N LV* yang dinyatakan sebagai V_B . Hitung bobot molekul rata-rata dengan rumus:

$$1000 \left(\frac{W}{N(V_B - V_s)} \right)$$

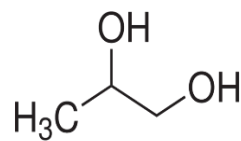
W adalah bobot zat (mg) dalam larutan uji sesuai dengan bobot yang ditimbang; N adalah normalitas larutan *natrium hidroksida 0,5 N LV*; V_B adalah volume *natrium hidroksida 0,5 N LV* dalam mL yang diperlukan oleh blangko; V_s adalah volume *natrium hidroksida 0,5 N LV* dalam mL yang diperlukan oleh zat.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Penandaan Pada etiket dicantumkan bobot molekul nominal rata-rata dari polietilen glikol monometil eter.

PROPILEN GLIKOL

Propylene Glycol



1,2-Propanadiol [57-55-6]

$C_3H_8O_2$

BM 76,09

Propilen glikol mengandung tidak kurang dari 99,5% $C_3H_8O_2$.

Pemerian Cairan kental, jernih, tidak berwarna; rasa khas; praktis tidak berbau; menyerap air pada udara lembab.

Kelarutan Dapat bercampur dengan air, dengan aseton, dan dengan kloroform; larut dalam eter dan dalam beberapa minyak esensial; tidak dapat bercampur dengan minyak lemak.

Baku pembanding *Propilen glikol BPFi*; Setelah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Dietilen glikol BPFi*. *Etilen glikol BPFi*.

Identifikasi [Catatan Memenuhi persyaratan Uji identifikasi cara A, B dan C]

Tambahan persyaratan

A. Spektrum serapan inframerah yang diukur sebagai lapisan tipis zat diantara dua lempeng *natrium klorida P* atau *kalium bromida P*, menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Propilen glikol BPFi*.

B. *Dietilen Glikol dan Etilen Glikol* Masing-masing tidak lebih dari 0,10% untuk dietilen glikol dan etilen glikol Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Metanol P.

Larutan baku Buat larutan baku *Propilen glikol BPF1, Etilen glikol BPF1, Dietilen glikol BPF1*, dan *2,2,2-trikloroetanol* (baku internal) dalam *metanol P* dengan kadar berturut-turut 2,0; 0,050; 0,050 dan 0,10 mg per mL.

Larutan uji Buat larutan zat dan *2,2,2-trikloroetanol* (baku internal) dalam *metanol P* dengan kadar berturut-turut 50 dan 0,10 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala dan kolom leburan silika 0,53 mm x 30 m berisi fase diam *G43* dengan ukuran partikel 3,0 µm dan “*split liner*” di deaktivasi dengan wol kaca. Suhu injektor dan detektor berturut-turut 220° dan 250°. Kolom dikondisikan pada suhu yang diprogram seperti berikut:

Suhu awal (°)	Kenaikan suhu (° per menit)	Suhu akhir (°)	Waktu suhu akhir dipertahankan (menit)
100	-	100	4
100	50	120	10
120	50	220	6

Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa, laju alir lebih kurang 4,5 mL per menit dengan tipe injeksi “*split flow*” perbandingan lebih kurang 10:1. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*. Waktu retensi etilen glikol, baku internal, dan dietilen glikol Lihat pada Tabel. Waktu retensi propilen glikol adalah 4 menit.

Tabel

Komponen	Waktu retensi relatif
----------	-----------------------

Etilen glikol	0,8
Propilen glikol	1,0
Baku internal	1,7
Dietilen glikol	2,4

resolusi, *R*, antara puncak etilen glikol dan propilen glikol tidak kurang dari 5. *Prosedur* Suntikkan lebih kurang 1,0 μ L *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Berdasarkan *Larutan baku*, identifikasi puncak etilen glikol, 2,2,2-trikloroetanol (baku internal), dan dietilen glikol, bandingkan perbandingan respons puncak etilen glikol dengan baku internal dan dietilen glikol dengan baku internal pada *Larutan baku* dan *Larutan uji*.

Perbandingan respons puncak dietilen glikol dengan baku internal dalam *Larutan Uji* adalah tidak lebih besar dari perbandingan respons puncak dietilen glikol dengan baku internal dalam *Larutan Baku*, setara dengan tidak lebih dari 0,10% dietilen glikol dalam zat.

Perbandingan respons puncak etilen glikol dengan baku internal dalam *Larutan Uji* adalah tidak lebih besar dari perbandingan respons puncak etilen glikol dengan baku internal dalam *Larutan Baku*, setara dengan tidak lebih dari 0,10% etilen glikol dalam zat.

C. Waktu retensi puncak propilen glikol pada *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti tertera pada *Identifikasi B*.

Bobot jenis <981> Antara 1,035 dan 1,037.

Keasaman Tambahkan 1 mL *fenolftalein LP* pada 50 mL air, tambahkan *natrium hidroksida 0,10 N* hingga larutan berwarna merah muda yang tetap selama 30 detik. Tambahkan 10 mL propilen glikol yang diukur saksama, titrasi dengan *natrium hidroksida 0,10 N* hingga warna merah muda timbul kembali dan tetap selama 30 detik: diperlukan tidak lebih dari 0,20 mL *natrium hidroksida 0,10 N*.

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

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 3,5 mg; lakukan penetapan sebagai berikut: Panaskan 50 g zat dalam cawan dangkal 100 mL yang sudah ditara sampai memijar, biarkan terbakar tanpa pemanasan lebih lanjut dalam tempat

bebas aliran udara. Dinginkan, basahkan residu dengan 0,5 mL *asam sulfat P*, dan pijarkan hingga bobot tetap.

Klorida <361> Tidak lebih dari 70 bpj; lakukan penetapan menggunakan 1 mL zat: kekeruhan yang terjadi tidak lebih intensif dari 0,10 mL *asam hidroklorida 0,020 N*.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 60 bpj; lakukan penetapan menggunakan 5,0 mL zat: kekeruhan yang terjadi tidak lebih intensif dari 0,30 mL *asam sulfat 0,020 N*.

Logam berat <371> Tidak lebih dari 5 bpj; lakukan penetapan menggunakan campuran 4,0 mL zat dengan air hingga 25 mL.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan uji Gunakan zat.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor konduktivitas panas, dan kolom 4 mm x 1 m berisi bahan pengisi 5% *G16* pada partikel penyangga *S5*. Suhu injektor dan detektor, berturut-turut 240° dan 250°. Kenaikan suhu kolom diatur rata-rata 5° per menit mulai dari 120° hingga 200°. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa. Waktu retensi untuk propilen glikol lebih kurang 5,7 menit dan untuk ke 3 isomer dipropilen glikol, jika ada, berturut-turut lebih kurang 8,2 menit; 9,0 menit dan 10,2 menit.

Prosedur Suntikkan lebih kurang 10 µL *Larutan uji* ke dalam kromatograf dan rekam kromatogram Hdan ukur semua respons puncak. Hitung persentase propilen glikol, C₃H₈O₂, dalam zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_U + \sum r_i} \right) \times 100$$

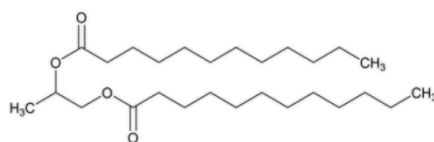
r_U adalah respons puncak propilen glikol dari *Larutan uji*; $\sum r_i$ adalah jumlah respons puncak masing-masing cemaran individual tidak termasuk udara dan air dari zat uji.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Tambahan Monografi

PROPILEN GLIKOL DILAURAT

Propylene Glycol Dilaurate



Asam laurat, diester dengan propana-1,2-diol; Propana-1,2-diol didodekanoat
[22788-19-8]

C₂₇H₅₂O₄

BM 440,70

Propilen Glikol Dilaurat adalah campuran propilen glikol monoester dan diester dari asam laurat, mengandung tidak kurang dari 70,0% diester dan tidak lebih dari 30,0% monoester.

Baku pembanding *Propilen glikol dilaurat BPF* setelah ampul dibuka, simpan dalam wadah tertutup rapat; *Propilen glikol BPF*.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan *Identifikasi secara Kromatografi lapis tipis* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak Campuran *Heksana P-Eter P* (3:7).

Larutan baku Timbang sejumlah *Propilen glikol dilaurat BPF* larutkan dalam *metilen klorida P* hingga kadar 50 mg per mL.

Larutan uji Timbang sejumlah zat larutkan dalam *metilen klorida P* hingga kadar 50 mg per mL

Penjerap Campuran *Silika gel P*.

Penampak bercak Larutan *rhodamin 6G P* dalam *etanol P* dengan kadar 0,1 mg per mL.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 200 µg *Larutan baku* dan *Larutan uji* pada lempeng kromatografi *silika gel P*. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatograf yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak*, biarkan merambat hingga 15 cm di atas garis penotolan. Angkat lempeng, tandai batas rambat, biarkan kering di udara, semprot dengan *Penampak bercak*. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 365 nm. Warna, ukuran dan harga *R_F* bercak

utama yang diperoleh dari *Larutan uji* sesuai dengan bercak utama *Larutan baku*.

B. *Komposisi asam lemak* Memenuhi syarat seperti tertera pada *Lemak dan minyak lemak <491>*.

Air <1031> Metode Ia Tidak lebih dari 1,0%. Lakukan penetapan menggunakan campuran *metanol P-metilen klorida P* (1:1) untuk menggantikan *metanol P* dalam wadah titrasi.

Abu total Tidak lebih dari 0,1%. Timbang saksama lebih kurang 2-4 g zat, masukkan ke dalam krus yang telah ditara, pijarkan perlahan hingga suhu lebih kurang $675\pm 25^{\circ}$, hingga bebas dari karbon, dinginkan pada desikator, timbang. Jika abu bebas karbon tidak diperoleh, basahkan arang dengan air panas, kumpulkan residu yang tidak larut dalam kertas penyaring bebas abu. Pijarkan kembali residu dan kertas penyaring hingga abu berwarna putih atau hampir putih, saring. Tambahkan filtrat, uapkan hingga kering. Pijarkan hingga suhu lebih kurang $675\pm 25^{\circ}$. Jika abu bebas karbon tetap tidak diperoleh, dinginkan krus, tambahkan 15 ml *etanol P*, hancurkan arang dengan pengaduk kaca, bakar etanol dan pijarkan kembali hingga suhu lebih kurang $675\pm 25^{\circ}$, dinginkan dalam desikator, timbang abu dan hitung persentase abu total dari bobot zat yang digunakan.

Propilen glikol Tidak lebih dari 2,0%. Lakukan penetapan seperti yang tertera pada *Penetapan kadar*

Fase gerak, Larutan uji, dan Sistem kromatografi seperti tertera pada *Penetapan Kadar*.

Larutan baku persediaan Larutkan *Propilen glikol BPF* dalam *tetrahidrofur*an *P* hingga kadar 4 mg per mL.

Larutan baku Pipet 0,25; 0,5; 1,0; dan 2,5 mL *Larutan baku persediaan* masukkan ke dalam empat labu 15-mL terpisah, dan encerkan dengan *tetrahidrofur*an *P* hingga 5 mL. Pada labu kelima, pipet 5,0 mL *Larutan baku persediaan*.

Prosedur Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak. Buat kurva kalibrasi respon puncak *Larutan baku* terhadap kadar propilen glikol dalam mg per mL. Dari kurva yang diperoleh hitung kadar propilen glikol dalam mg per mL *Larutan uji*.

Bilangan asam Tidak lebih dari 4. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan minyak lemak* <491>.

Komposisi asam lemak Menunjukkan komposisi asam lemak seperti tertera pada *tabel*. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan minyak lemak* <491>.

Tabel

Asam Lemak	Panjang Rantai-Karbon	Persentase (%)
Asam kaprilat	C8	Tidak lebih dari 0,5
Asam kaprat	C10	Tidak lebih dari 2,0
Asam laurat	C12	Tidak kurang dari 95,0
Asam miristat	C14	Tidak lebih dari 3,0
Asam palmitat	C16	Tidak lebih dari 1,0

Bilangan iodum Tidak lebih dari 1. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan minyak lemak* <491>.

Bilangan penyabunan Antara 230 dan 250. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Lemak dan minyak lemak* <491>.

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

Fase gerak Tetrahidrofuram P.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 200 mg zat masukkan ke dalam wadah yang sesuai. Larutkan dengan 5 mL *tetrahidrofuram P.*

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks refraksi dan kolom 7 mm x 60 cm yang berisi bahan pengisi L21 dengan ukuran partikel 5 µm 100 Å. [Catatan: Dua atau tiga kolom 7-mm x 30-cm L21 dapat digunakan sebagai pengganti kolom berukuran 60-cm, asalkan persyaratan kesesuaian sistem dipenuhi.] Pertahankan suhu detektor dan kolom pada 40° dan laju alir 1 mL per menit.

Kesesuaian sistem Lakukan kromatografi terhadap 40 µL *larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama seperti tertera pada *Prosedur*.

simpangan baku relatif tidak lebih dari 1,0% dihitung terhadap puncak monoester. Diester tereluasi lebih dahulu, diikuti monoester dan propilen glikol.

Prosedur Lakukan kromatografi terhadap 40 µL larutan uji, rekam kromatogram ukur respons puncak utama. Hitung persentase monoester atau diester dalam bagian zat yang diambil:

$$\left(\frac{r_U}{r_T}\right) \times (100 - D)$$

r_U adalah respons puncak untuk monoester atau diester, r_T adalah jumlah respons puncak monoester dan diester, D adalah jumlah persentase kadar propilen glikol dan asam lemak bebas. Hitung persentase asam lemak bebas dengan rumus:

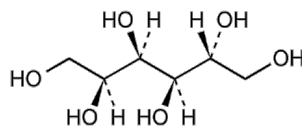
$$\frac{A}{561,1} \times 200$$

A adalah bilangan asam.

Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah yang tertutup baik dan terlindung dari kelembaban.

SORBITOL

Sorbitol



D-glucitol [50-70-4]

C₆H₁₄O₆

BM 182,17

Sorbitol mengandung tidak kurang dari 91,0% dan tidak lebih dari 100,5% C₆H₁₄O₆, dihitung terhadap zat anhidrat.

Perubahan

Pemerian Serbuk, granul atau masa hablur; warna putih; tidak berbau dan mempunyai rasa manis dengan sensasi dingin; higroskopis.

Perubahan

Kelarutan Sangat mudah larut dalam air; sukar larut dalam etanol, dan praktis tidak larut dalam etil eter.

Perubahan

Baku pembanding *Sorbitol BPFi*; bersifat higroskopis. Kerjakan di tempat kering. Simpan pada wadah tertutup rapat. *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. Larutkan 1 g zat dalam 75 mL air. Pipet 3 mL larutan ke dalam tabung reaksi 15-cm tambahkan 3 mL larutan *katokol P* (1 dalam 10) yang dibuat segar, campur. Tambahkan 6 mL *asam sulfat P*, campur. Panaskan perlahan di atas api selama 30 detik: terjadi warna merah muda gelap atau merah anggur.

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

Perubahan

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 1,5%.

Tambahan persyaratan

Endotoksin bakteri <201> [Jika digunakan untuk sediaan parenteral] Tidak lebih dari 4 unit Endotoksin FI per liter sorbitol, untuk bentuk sediaan parenteral yang memiliki kadar sorbitol kurang dari 100 g per L, dan tidak lebih dari 2,5 unit Endotoksin FI per liter sorbitol yang memiliki kadar sorbitol 100 g per L atau lebih.

Tambahan persyaratan

Kejernihan dan warna larutan [*Jika digunakan untuk sediaan parenteral*]
Larutkan 10 g zat dalam 100 mL *air bebas karbon dioksida P*; larutan jernih dan praktis tidak berwarna.

Tambahan persyaratan

pH <1071> Antara 3,5 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 10% (b/b) dalam *air bebas karbon dioksida P*.

Perubahan

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan menggunakan 1,5 g zat.

Hilangkan persyaratan

Arsen <321> *Metode II* Tidak lebih dari 3 bpj.

Perubahan

Klorida <361> [*Jika digunakan untuk sediaan parenteral*] Tidak lebih dari 0,005%; lakukan penetapan menggunakan 1,5 g zat dan bandingkan kekeruhan dengan 0,10 mL *asam hidroklorida 0,02N*.

Perubahan

Sulfat <361> [*Jika digunakan untuk sediaan parenteral*] Tidak lebih dari 0,01%; lakukan penetapan menggunakan 1,0 g zat dan bandingkan kekeruhan dengan 0,10 mL *asam sulfat 0,02 N*.

Hilangkan persyaratan

Logam berat <371> Tidak lebih dari 10 bpj; lakukan penetapan dengan melarutkan 2 g dalam 25 mL air

Tambahan persyaratan

Nikel Tidak lebih dari 1 bpj. Lakukan penetapan menggunakan *Spektrofotometer serapan atom* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan hamburan cahaya <1191>*
Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20,0 g zat, masukkan dalam labu tentukur 150-mL, larutkan dan encerkan *asam asetat encer LP* sampai tanda.

Larutan blanko Gunakan 150 mL *asam asetat encer LP*

Larutan baku nikel LP Timbang saksama lebih kurang 4,78 g *nikel(II) sulfat heptahidrat P*, masukkan dalam labu tentukur 1000-mL. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Segera sebelum digunakan, pipet 10,0 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 1000-mL. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. [*Larutan baku nikel LP juga tersedia secara komersial*]

Larutan baku Buat tiga seri larutan baku. Pipet secara terpisah masing-masing 0,5; 1,0; dan 1,5 mL *Larutan baku nikel LP*, masukkan ke dalam labu tentukur 150-mL, masing-masing tambahkan 20,0 g zat, larutkan dan encerkan dengan *asam asetat encer LP* sampai tanda.

Prosedur Pada tiap *Larutan uji*, *Larutan blangko* dan *Larutan baku*, tambahkan 2,0 mL larutan jenuh *amonium pirolidinditiokarbamat P* (lebih kurang 10 g per liter) dan 10,0 mL *metil isobutil keton P*, kocok selama 30 detik terlindung dari cahaya terang. Biarkan lapisan memisah, gunakan lapisan metil isobutil keton. Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* secara berurutan pada garis emisi 232,0 nm dengan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu “hollow” katoda nikel, menggunakan nyala asetilen-udara. Lakukan penetapan blangko. Secara berurutan ukur serapan lapisan organik dari *Larutan baku* dan *Larutan uji* masing-masing triplo. Rekam rata-rata pembacaan tetap untuk masing-masing *Larutan baku* dan *Larutan uji*. Di antara setiap pengukuran, bilas dengan lapisan organik *Larutan blangko*, dan pastikan pembacaan kembali ke nol. Buat kurva kalibrasi serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* terhadap jumlah nikel yang ditambahkan. Dari kurva kalibrasi diperoleh kadar nikel, Ni, dalam bpj *Larutan uji*.

Perubahan

Gula mereduksi Timbang 3,3 g zat masukkan ke dalam wadah yang sesuai. Larutkan dengan 3 mL air dengan bantuan pemanasan. Tambahkan 20 mL *tembaga (II) sitrat LP* dan tambahkan beberapa manik kaca. Panaskan dengan mengatur suhu hingga waktu yang dibutuhkan untuk mendidih adalah 4 menit, dan didihkan selama 3 menit. Dinginkan segera dan tambahkan 40 mL *asam asetat encer LP*, 60 mL air dan 20 mL *iodum 0,05 N LV*. Dengan pengocokan terus menerus, tambahkan 25 mL campuran *asam asetat P:air* (6:94). Jika endapan telah larut, titrasi kelebihan iodum dengan *natrium tiosulfat 0,05 N LV* dan tambahkan 2 mL *kanji LP* pada akhir tirasi sebagai indikator: *natrium tiosulfat 0,05 N LV* yang digunakan tidak kurang dari 12,8 mL; menunjukkan gula mereduksi, terhadap zat anhidrat sebagai glukosa tidak lebih dari 0,3%.

Hilangkan persyaratan

Gula total Masukkan 2,1 g ke dalam labu 250 mL bertutup asah, tambahkan 40 mL *asam hidroklorida 0,1 N*, refluks selama 4 jam. Pindahkan larutan ke dalam gelas piala 400 mL, bilas labu dengan lebih kurang 10 mL air, netralkan dengan *natrium hidroksida 6 N*, dan lanjutkan pengujian seperti tertera pada *Gula mereduksi*, mulai dengan “Tambahkan 50 mL *tembaga (II) tartrat alkali LP*”: bobot tembaga (I) oksida tidak lebih dari 50 mg.

Tambahan persyaratan

Penghitungan mikroba <52> dan **Uji mikroba spesifik** <53> Angka Lempeng Total tidak lebih dari 10^3 unit koloni per g; Angka Kapang Khamir tidak lebih dari 10^2 unit koloni per g.

Perubahan

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

Fase gerak Air, awaudarakan.

Larutan resolusi Larutkan manitol dan *Sorbitol BPF1* dalam air hingga kadar masing-masing larutan lebih kurang 4,8 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sorbitol BPF1*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 4,8 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 0,10 g zat masukkan ke dalam wadah yang sesuai, larutkan dalam 20 mL air. Timbang bobot akhir dan campur.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks refraktif yang suhunya dipertahankan tetap 35° dan kolom 7,8 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L34*. Suhu kolom dipertahankan $50^\circ \pm 2^\circ$ dan laju alir lebih kurang 0,7 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Dengan cara yang sama lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*: waktu retensi relatif manitol dan sorbitol berturut-turut 0,6 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak sorbitol dan manitol tidak kurang dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung presentase sorbitol, C₆H₁₄O₆, dihitung terhadap zat anhidrat dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak zat dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar *Sorbitol BPFi* yang digunakan dalam mg per mL *Larutan Baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan Uji*; W adalah hasil perhitungan *Air* dalam persen.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Tambahan persyaratan

Penandaan Jika digunakan untuk sediaan parenteral, pada etiket dicantumkan untuk penggunaan parenteral.

Tambahan Monografi

LARUTAN SORBITOL

Sorbitol Solution

Larutan Sorbitol mengandung tidak kurang dari 64,0% C₆H₁₄O₆.

Pemerian Cairan sirup, jernih; tidak berwarna; tidak berbau; mempunyai rasa manis; terkadang terpisah menjadi masa hablur.

Kelarutan Bercampur dengan air, alkohol, gliserin dan propilen glikol, bersifat netral terhadap kertas *lakmus P*.

Baku pembanding *Sorbitol BPFi*; bersifat higroskopis. Kerjakan di tempat kering. Simpan pada wadah tertutup rapat; *Dietilen glikol BPFi*; *Etilen glikol BPFi*

Identifikasi

A. Encerkan 1,4 g zat dalam 75 mL air. Pipet 3 mL larutan ke dalam tabung reaksi 15-cm tambahkan 3 mL larutan *katekol P* (1 dalam 10) yang dibuat segar, campur. Tambahkan 6 mL *asam sulfat P*, campur. Panaskan perlahan di atas api selama 30 detik: terjadi warna merah muda gelap atau merah anggur.

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

C. *Dietilen glikol dan Etilen glikol* Masing-masing tidak lebih dari 0,10%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Campuran *aseton P*:air (96:4)

Larutan baku Timbang saksama secara terpisah sejumlah *Dietilen glikol BPF* dan *Etilen glikol BPF*, larutkan dan encerkan dengan *pengencer* hingga diperoleh kadar masing-masing 0,08 mg per mL.

Larutan uji Timbang 2 g zat masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL. Tambahkan 1 mL larutan *pengencer*, kocok menggunakan pengocok vorteks selama 3 menit. Tambahkan *Pengencer* hingga 3 bagian volume. Tiap penambahan *Pengencer*, kocok kembali dengan vorteks selama 3 menit. Tambahkan *Pengencer* sampai tanda. Pipet beningan, saring melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm, buang 2 mL filtrat pertama.

[*Catatan Gunakan aseton P untuk mengendapkan sorbitol*]

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, kolom leburan silika 0,32 mm x 15 m dilapisi 0,25 µm fase diam *G46* dan dideaktivasi dengan lapisan wol kaca. Gas pembawa adalah *helium P*, dengan perbandingan split 10 : 1 dan laju alir lebih kurang 3,0 mL per menit. Pertahankan suhu injektor pada 240° dan suhu detektor 300°. Atur suhu kolom seperti tabel di bawah ini:

Suhu awal (°)	Kenaikan suhu (° per menit)	Suhu akhir	Pertahankan suhu akhir selama (menit)
70	-	70	2
70	50	300	5

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara etilen glikol

dan dietilen glikol tidak kurang dari 30. Etilen glikol tereluasi lebih dahulu, diikuti dengan dietilen glikol.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 μ L) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf dan rekam kromatogram. Bandingkan respons puncak etilen glikol dan dietilen glikol pada *Larutan baku* dan *Larutan uji*.

Respons puncak dietilen glikol pada *Larutan uji* tidak lebih dari respons puncak dietilen glikol pada *Larutan baku*, menunjukkan dietilen glikol pada *Larutan uji* tidak lebih dari 0,10%.

Respons puncak etilen glikol pada *Larutan uji* tidak lebih dari respons puncak etilen glikol pada *Larutan baku*, menunjukkan etilen glikol pada *Larutan uji* tidak lebih dari 0,10%.

Air <1031> *Metode I* antara 28,5 dan 31,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1% Lakukan penetapan menggunakan 2 g zat anhidrat.

Nikel Tidak lebih dari 1 bpj, dihitung terhadap zat anhidrat. Lakukan penetapan menggunakan *Spektrofotometer serapan atom* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan hamburan cahaya* <1191>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20,0 g zat, masukkan dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan *asam asetat encer LP* sampai tanda.

Larutan blangko Gunakan 100 mL *asam asetat encer LP*.

Larutan baku nikel LP Timbang saksama lebih kurang 4,78 g *nikel(II) sulfat heptahidrat P*, masukkan dalam labu tentukur 1000-mL. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Segera sebelum digunakan, pipet 10,0 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 1000-mL. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. [*Larutan baku nikel LP juga tersedia secara komersial*]

Larutan baku Buat tiga seri larutan baku. Pipet secara terpisah masing-masing 0,5; 1,0; dan 1,5 mL *Larutan baku nikel LP*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, masing-masing tambahkan 20,0 g zat, encerkan dengan *asam asetat encer LP* sampai tanda.

Prosedur Pada tiap *Larutan uji*, *Larutan blangko* dan *Larutan baku*, tambahkan 2,0 mL larutan jenuh *amonium pirolidinditiokarbamat P* (lebih kurang 10 g per

liter) dan 10,0 mL *metil isobutil keton P*, kocok selama 30 detik terlindung dari cahaya terang. Biarkan lapisan memisah, gunakan lapisan metil isobutil keton. Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* secara berurutan pada garis emisi 232,0 nm dengan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu “*hollow*” katoda nikel, menggunakan nyala asetilen-udara. Lakukan penetapan blangko. Secara berurutan ukur serapan lapisan organik dari *Larutan baku* dan *Larutan uji* masing-masing triplo. Rekam rata-rata pembacaan tetap untuk masing-masing *Larutan baku* dan *Larutan uji*. Di antara setiap pengukuran, bilas dengan lapisan organik *Larutan blangko*, dan pastikan pembacaan kembali ke nol. Buat kurva kalibrasi serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* terhadap jumlah nikel yang ditambahkan. Dari kurva kalibrasi diperoleh kadar nikel, Ni, dalam bpj *Larutan uji*.

Gula mereduksi Timbang sejumlah zat yang setara dengan 3,3 g sorbitol anhidrat. Masukkan ke dalam wadah yang sesuai. Tambahkan 20 mL *tembaga (II) sitrat LP* dan tambahkan beberapa manik kaca. Panaskan dengan mengatur suhu hingga waktu yang dibutuhkan untuk mendidih adalah 4 menit, dan didihkan selama 3 menit. Dinginkan segera dan tambahkan 40 mL *asam asetat encer LP*, 60 mL air dan 20 mL *iodum 0,05 N LV*. Dengan pengocokan terus menerus, tambahkan 25 mL campuran *asam asetat P:air* (6:94). Jika endapan telah larut, titrasi kelebihan iodum dengan *natrium tiosulfat 0,05 N LV* dan tambahkan 2 mL *kanji LP* pada akhir tirasi sebagai indikator: *natrium tiosulfat 0,05 N LV* yang digunakan tidak kurang dari 12,8 mL; menunjukkan gula mereduksi, terhadap zat anhidrat, sebagai glukosa tidak lebih dari 0,3%.

Konduktivitas Tidak lebih dari 10 μS per cm. Kalibrasi alat menggunakan baku pembanding bersertifikat 10 μS per cm. Lakukan penetapan menggunakan zat yang tidak diencerkan sambil diaduk perlahan menggunakan pengaduk magnetik.

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

Fase gerak Gunakan air yang sudah diawaudarakan.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan secara terpisah sejumlah manitol dan *Sorbitol BPF1* dalam air hingga kadar masing-masing larutan lebih kurang 4,8 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sorbitol BPFi*, larutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 4,8 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat encerkan, larutkan dengan air hingga kadar lebih kurang 6,0 mg per mL.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks refraktif yang suhunya dipertahankan tetap 35° dan kolom 7,8 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L34*. Suhu kolom dipertahankan 50°±2° dan laju alir lebih kurang 0,7 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Dengan cara yang sama lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*: waktu retensi relatif manitol dan sorbitol berturut-turut adalah 0,6 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak sorbitol dan manitol tidak kurang dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung presentasi D-sorbitol, C₆H₁₄O₆, dalam zat yang di gunakan 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 *Sorbitol BPFi* dalam mg per mL *Larutan Baku*; *C_U* adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan Uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Tambahan Monografi

LARUTAN SORBITOL SORBITAN

Sorbitol Sorbitan Solution

Larutan Sorbitol Sorbitan mengandung tidak kurang dari 25,0% C₆H₁₄O₆ dan tidak kurang dari 15,0% C₆H₁₂O₅ dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian Cairan sirup, jernih; tidak berwarna hingga kuning muda; tidak berbau; rasa manis.

Kelarutan Bercampur dengan air, etanol, gliserin dan propilen glikol, tidak larut dalam minyak mineral dan minyak sayur.

Baku pembanding *Sorbitol BPF* Higroskopis, penanganan pada tempat kering, simpan dalam wadah tertutup rapat; *1,4-Sorbitan BPF* Simpan dalam wadah tertutup rapat, higroskopis diatas 50% kelembaban relatif; *Dietilen glikol BPF*; *Etilen glikol BPF*.

Identifikasi

A. Encerkan 1,4 g zat dalam 75 mL air. Pipet 3 mL larutan ke dalam tabung reaksi 15-cm tambahkan 3 mL larutan *katekol P* (1 dalam 10) yang dibuat segar, campur. Tambahkan 6 mL *asam sulfat P*, campur. Panaskan perlahan di atas api selama 30 detik: terjadi warna merah muda gelap atau merah anggur.

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

C. *Dietilen glikol dan Etilen glikol* Masing-masing tidak lebih dari 0,10% Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Campuran *aseton P*:air (96:4)

Larutan baku Timbang saksama secara terpisah sejumlah *Dietilen glikol BPF* dan *Etilen glikol BPF*, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga diperoleh kadar masing-masing 0,08 mg per mL.

Larutan uji Timbang 2 g zat masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL. Tambahkan 1 mL larutan *pengencer*, kocok menggunakan pengocok vorteks selama 3 menit. Tambahkan *Pengencer* hingga 3 bagian volume. Tiap penambahan *Pengencer*, kocok kembali dengan vorteks selama 3 menit. Tambahkan *pengencer* sampai tanda. Pipet beningan, saring melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 µm, buang 2 mL filtrat pertama.

[*Catatan Gunakan aseton P untuk mengendapkan sorbitol*]

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, kolom leburan silika 0,32 mm x 15 m dilapisi 0,25 µm fase diam *G46* dan dideaktivasi dengan lapisan wol kaca. Gas pembawa adalah *helium P*, dengan perbandingan split 10 : 1 dan laju alir lebih kurang 3,0 mL per menit.

Pertahankan suhu injektor pada 240° dan suhu detektor 300°. Atur suhu kolom seperti tabel di bawah ini:

Suhu awal (°)	Kenaikan suhu (° per menit)	Suhu akhir	Pertahankan suhu akhir selama (menit)
70	-	70	2
70	50	300	5

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara etilen glikol dan dietilen glikol tidak kurang dari 30. Etilen glikol tereluasi lebih dahulu, diikuti dengan dietilen glikol.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf dan rekam kromatogram. Bandingkan respons puncak etilen glikol dan dietilen glikol pada *Larutan baku* dan *Larutan uji*.

Respons puncak dietilen glikol *Larutan uji* tidak lebih dari respons puncak dietilen glikol *Larutan baku*, menunjukkan dietilen glikol pada *Larutan uji* tidak lebih dari 0,10%.

Respons puncak etilen glikol *Larutan uji* tidak lebih dari respons puncak etilen glikol *Larutan baku*, menunjukkan etilen glikol pada *Larutan uji* tidak lebih dari 0,10%.

pH <1071> Antara 4,0 dan 7,0; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 14% (b/b) dalam *air bebas karbon dioksida P*.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 31,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,2% dihitung terhadap 2 g zat anhidrat.

Nikel Tidak lebih dari 1 bpj, dihitung terhadap zat anhidrat. Lakukan penetapan menggunakan *Spektrofotometer serapan atom* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan hamburan cahaya* <1191>.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20,0 g zat, masukkan dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan *asam asetat encer LP* sampai tanda.

Larutan blangko Gunakan 100 mL *asam asetat encer LP*.

Larutan baku nikel LP Timbang saksama lebih kurang 4,78 g *nikel(II) sulfat heptahidrat P*, masukkan dalam labu tentukur 1000-mL. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Segera sebelum digunakan, pipet 10,0 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 1000-mL. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. [*Larutan baku nikel LP juga tersedia secara komersial*]

Larutan baku Buat tiga seri larutan baku. Pipet secara terpisah masing-masing 0,5; 1,0; dan 1,5 mL *Larutan baku nikel LP*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, masing-masing tambahkan 20,0 g zat, encerkan dengan *asam asetat encer LP* sampai tanda.

Prosedur Pada tiap *Larutan uji*, *Larutan blangko* dan *Larutan baku*, tambahkan 2,0 mL larutan jenuh *amonium pirolidinditiokarbamat P* (lebih kurang 10 g per liter) dan 10,0 mL *metil isobutil keton P*, kocok selama 30 detik terlindung dari cahaya terang. Biarkan lapisan memisah, gunakan lapisan metil isobutil keton. Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* secara berurutan pada garis emisi 232,0 nm dengan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu "hollow" katoda nikel, menggunakan nyala asetilen-udara. Lakukan penetapan blangko. Secara berurutan ukur serapan lapisan organik dari *Larutan baku* dan *Larutan uji* masing-masing triplo. Rekam rata-rata pembacaan tetap untuk masing-masing *Larutan baku* dan *Larutan uji*. Di antara setiap pengukuran, bilas dengan lapisan organik *Larutan blangko*, dan pastikan pembacaan kembali ke nol. Buat kurva kalibrasi serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* terhadap jumlah nikel yang ditambahkan. Dari kurva kalibrasi diperoleh kadar nikel, Ni, dalam bpj *Larutan uji*.

Gula mereduksi Timbang sejumlah zat yang setara dengan 3,3 g zat anhidrat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai. Tambahkan 3 mL air, 20 mL *tembaga (II) sitrat LP* dan tambahkan beberapa manik kaca. Panaskan dengan mengatur suhu hingga waktu yang dibutuhkan untuk mendidih adalah 4 menit, dan didihkan selama 3 menit. Dinginkan segera dan tambahkan 40 mL *asam asetat encer LP*, 60 mL air dan 20 mL *iodum 0,05 N LV*. Dengan pengocokan terus menerus, tambahkan 25 mL campuran *asam asetat P*:air (6:94). Jika endapan telah larut, titrasi kelebihan iodum dengan *natrium tiosulfat 0,05 N LV* dan tambahkan 2 mL *kanji LP* pada akhir tirasi sebagai indikator: *natrium tiosulfat*

0,05 N LV yang digunakan tidak kurang dari 12,8 mL; menunjukkan gula mereduksi, terhadap zat anhidrat sebagai glukosa tidak lebih dari 0,3%.

Penghitungan mikroba <52> dan **Uji mikroba spesifik** <53> Angka Lempeng Total tidak lebih dari 10^3 unit koloni per mL; Angka Kapang Khamir tidak lebih dari 10^2 unit koloni per mL.

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

Fase gerak Air, awaudarakan.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan secara terpisah sejumlah sorbitol; 1,4-sorbitan; isosorbid dan manitol dalam air hingga kadar larutan berturut-turut lebih kurang 10; 4; 4; dan 1 mg per g.

Larutan baku Larutkan secara terpisah sejumlah *Sorbitol BPF* dan *1,4-Sorbitan BPF*, dalam air hingga kadar larutan berturut-turut 10 dan 4 mg per g.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 400 mg zat masukkan kedalam wadah yang sesuai. Larutkan dan encerkan dengan air sampai sekitar 20 g. Timbang bobot akhir larutan, dan campur.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks refraktif yang suhunya dipertahankan tetap 35° dan kolom 7,8 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L34*. Suhu kolom dipertahankan $50^\circ \pm 2^\circ$ dan laju alir lebih kurang 0,6 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Dengan cara yang sama lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*: waktu retensi relatif 1,4-sorbitan; isosorbid; manitol dan sorbitol berturut-turut 0,35; 0,43; 0,7 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak 1,4-sorbitan dan isosorbid tidak kurang dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ L) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase 1,4-sorbitan $C_6H_{12}O_5$ dan D-sorbitol $C_6H_{14}O_6$ secara terpisah, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

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

r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_S adalah kadar baku pembanding yang digunakan dalam mg per g *Larutan Baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per g *Larutan Uji*; W adalah hasil perhitungan kadar Air dalam persen.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik.

Penandaan Pada etiket cantumkan persentase air, pada zat anhidrat, D-Sorbitol dan 1,4-sorbitan.

Tambahan Monografi

LARUTAN SORBITOL TANPA HABLUR

Noncrystallizing Sorbitol Solution

Larutan Sorbitol tanpa Hablur mengandung tidak kurang dari 45,0% (b/b) $C_6H_{14}O_6$.

Baku pembanding *Sorbitol BPF* Higroskopis, penanganan pada tempat kering, simpan dalam wadah tertutup rapat; *Dietilen glikol BPF*; *Etilen glikol BPF*

Identifikasi

A. Encerkan 1,4 g zat dalam 75 mL air. Pipet 3 mL larutan ke dalam tabung reaksi 15-cm tambahkan 3 mL larutan *katekol P* (1 dalam 10) yang dibuat segar, campur. Tambahkan 6 mL *asam sulfat P*, campur. Panaskan perlahan di atas api selama 30 detik: terjadi warna merah muda gelap atau merah anggur

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

C. *Dietilen glikol* dan *Etilen glikol* Masing-masing tidak lebih dari 0,10% Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi gas* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Campuran *aseton P*:air (96:4)

Larutan baku Timbang saksama secara terpisah sejumlah *Dietilen glikol BPF* dan *Etilen glikol BPF*, larutkan dan encerkan dengan *pengencer* hingga diperoleh kadar masing-masing 0,08 mg per mL.

Larutan uji Timbang 2 g zat masukkan ke dalam labu tentukur 25-mL. Tambahkan 1 mL larutan *pengencer*, kocok menggunakan pengocok vorteks selama 3 menit. Tambahkan pengencer hingga 3 bagian volume. Tiap

penambahan *pengencer*, kocok kembali dengan vorteks selama 3 menit. Tambahkan *pengencer* sampai tanda. Pipet beningan, saring melalui penyaring nilon dengan porositas 0,45 μm , buang 2 mL filtrat pertama.

[Catatan Gunakan aseton P untuk mengendapkan sorbitol]

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor ionisasi nyala, kolom leburan silika 0,32 mm x 15 m dilapisi 0,25 μm fase diam G46 dan dideaktivasi dengan lapisan wol kaca. Gas pembawa adalah *helium P*, dengan perbandingan split 10 : 1 dan laju alir lebih kurang 3,0 mL per menit. Pertahankan suhu injektor pada 240° dan suhu detektor 300°. Atur suhu kolom seperti tabel di bawah ini:

Suhu awal (°)	Kenaikan suhu (° per menit)	Suhu akhir	Pertahankan suhu akhir selama (menit)
70	-	70	2
70	50	300	5

Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara etilen glikol dan dietilen glikol tidak kurang dari 30. Etilen glikol tereluasi lebih dahulu, diikuti dengan dietilen glikol.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 μL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf dan rekam kromatogram. Bandingkan respons puncak etilen glikol dan dietilen glikol pada *Larutan baku* dan *Larutan uji*.

Respons puncak dietilen glikol pada *Larutan uji* tidak lebih dari respons puncak dietilen glikol pada *Larutan baku*, menunjukkan dietilen glikol pada *Larutan uji* tidak lebih dari 0,10%.

Respons puncak etilen glikol pada *Larutan uji* tidak lebih dari respons puncak etilen glikol pada *Larutan baku*, menunjukkan etilen glikol pada *Larutan uji* tidak lebih dari 0,10%.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan larutan zat 14% (b/b) dalam *air bebas karbon dioksida P*.

Air <1031> *Metode I* antara 28,5 dan 31,5%.

Sisa pemijaran <301> Tidak lebih dari 0,1% dihitung terhadap 2 g zat anhidrat.

Nikel Tidak lebih dari 1 µg per g, dihitung terhadap zat anhidrat. Lakukan penetapan menggunakan *Spektrofotometer serapan atom* seperti tertera pada *Spektrofotometri dan hamburan cahaya <1191>*.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 20,0 g zat, masukkan dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dan encerkan *asam asetat encer LP* sampai tanda.

Larutan blanko Gunakan 100 mL *asam asetat encer LP*.

Larutan baku nikel LP Timbang saksama lebih kurang 4,78 g *nikel(II) sulfat heptahidrat P*, masukkan dalam labu tentukur 1000-mL. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. Segera sebelum digunakan, pipet 10,0 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 1000-mL. Larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. [*Larutan baku nikel LP juga tersedia secara komersial*]

Larutan baku Buat tiga seri larutan baku. Pipet secara terpisah masing-masing 0,5; 1,0; dan 1,5 mL *Larutan baku nikel LP*, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, masing-masing tambahkan 20,0 g zat, encerkan dengan *asam asetat encer LP* sampai tanda.

Prosedur Pada tiap *Larutan uji*, *Larutan blanko* dan *Larutan baku*, tambahkan 2,0 mL larutan jenuh *amonium pirolidinditiokarbamat P* (lebih kurang 10 g per liter) dan 10,0 mL *metil isobutil keton P*, kocok selama 30 detik terlindung dari cahaya terang. Biarkan lapisan memisah, gunakan lapisan metil isobutil keton. Ukur serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* secara berurutan pada garis emisi 232,0 nm dengan spektrofotometer serapan atom yang dilengkapi dengan lampu "hollow" katoda nikel, menggunakan nyala asetilen-udara. Lakukan penetapan blanko. Secara berurutan ukur serapan lapisan organik dari *Larutan baku* dan *Larutan uji* masing-masing triplo. Rekam rata-rata pembacaan tetap untuk masing-masing *Larutan baku* dan *Larutan uji*. Di antara setiap pengukuran, bilas dengan lapisan organik *Larutan blanko*, dan pastikan pembacaan kembali ke nol. Buat kurva kalibrasi serapan *Larutan baku* dan *Larutan uji* terhadap jumlah nikel yang ditambahkan. Dari kurva kalibrasi diperoleh kadar nikel, Ni, dalam bpj *Larutan uji*.

Gula mereduksi Timbang sejumlah zat yang setara dengan 3,3 g zat anhidrat, masukkan ke dalam wadah yang sesuai. Tambahkan 3 mL air, 20 mL *tembaga*

(II) *sitrat LP* dan tambahkan beberapa manik kaca. Panaskan dengan mengatur suhu hingga waktu yang dibutuhkan untuk mendidih adalah 4 menit, dan didihkan selama 3 menit. Dinginkan segera dan tambahkan 40 mL *asam asetat encer LP*, 60 mL air dan 20 mL *iodum 0,05 N LV*. Dengan pengocokan terus menerus, tambahkan 25 mL campuran *asam asetat P:air (6:94)*. Jika endapan telah larut, titrasi kelebihan iodum dengan *natrium tiosulfat 0,05 N LV* dan tambahkan 2 mL *kanji LP* pada akhir tirasi sebagai indikator: *natrium tiosulfat 0,05 N LV* yang digunakan tidak kurang dari 12,8 mL; menunjukkan gula mereduksi, terhadap zat anhidrat sebagai glukosa tidak lebih dari 0,3%.

Penghitungan mikroba <52> dan **Uji mikroba spesifik** <53> Angka Lempeng Total tidak lebih dari 10^3 unit koloni per mL; Angka Kapang Khamir tidak lebih dari 10^2 unit koloni per mL.

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

Fase gerak Gunakan air yang sudah diawaudarakan.

Larutan kesesuaian sistem Larutkan secara terpisah sejumlah manitol dan *Sorbitol BPF1* dalam air hingga kadar larutan masing-masing 4,8 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Sorbitol BPF1* larutkan dan encerkan dalam air hingga kadar 4,8 mg per mL.

Larutan uji Timbang saksama 0,2 g zat masukkan ke dalam wadah yang sesuai. Larutkan dan encerkan dengan 20 mL air. Timbang bobot akhir larutan.

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor indeks refraktif yang suhunya dipertahankan tetap 35° dan kolom 7,8 mm x 10 cm berisi bahan pengisi *L34*. Suhu kolom dipertahankan $50^\circ \pm 2^\circ$ dan laju alir lebih kurang 0,7 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Dengan cara yang sama lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*: waktu retensi relatif manitol dan sorbitol berturut-turut 0,6 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak sorbitol dan manitol tidak kurang dari 2,0.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 μ L) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung presentasi D-sorbitol $C_6H_{14}O_6$, dalam zat yang di gunakan 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 *Sorbitol BPHI* dalam mg per mL *Larutan Baku*; C_U adalah kadar zat dalam mg per mL *Larutan Uji* berdasarkan bobot yang ditimbang.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Tambahan Lampiran

CEMARAN ETILEN GLIKOL DAN DIETILEN GLIKOL DALAM SEDIAAN SIRUP <482>

Etilen glikol (EG) dan dietilen glikol (DEG) merupakan cemaran kimia yang dapat terkandung dalam bahan tambahan farmasi yang digunakan sebagai pelarut dalam sediaan larutan oral/sirup. Sebagai acuan ambang batas keamanan EG dan DEG, digunakan nilai *Group Tolerable Daily Intake* (grup TDI) sebesar 0,5 mg per kg BB per hari yang ditentukan oleh *Commission of The European Communities, Food – Science and Techniques* yang juga diperkuat oleh *European Food Safety Authority* (EFSA).

Sesuai dengan prinsip kajian risiko (*risk assessment*) suatu bahan kimia terhadap kesehatan, untuk menjamin keamanan, paparan total harian EG dan DEG yang dialami seseorang dari semua sumber tidak boleh melebihi nilai grup TDI tersebut. Mengingat dalam satu hari, seseorang dapat mengkonsumsi lebih dari satu sediaan larutan oral dan mengkonsumsi produk lain yang juga mungkin mengandung cemaran EG dan DEG, maka dalam penentuan ambang batas EG dan DEG untuk satu sediaan larutan oral, nilai TDI tidak bisa 100% dialokasikan untuk satu sediaan larutan oral/sirup.

Berdasarkan kelaziman serta prinsip analogi terhadap alokasi suatu nilai ambang keamanan dan kajian paparan yang dilaporkan dalam literatur, asupan yang setara dengan alokasi 30% nilai grup TDI EG dan DEG untuk satu sediaan larutan oral, dapat diterima serta memberikan proteksi yang cukup untuk seluruh populasi.

Mengingat nilai grup TDI EG dan DEG sebesar 0,5 mg per kg BB per hari, maka 30% nilai tersebut setara dengan 0,15 mg per kg BB per hari. Konversi nilai 30% TDI tersebut menjadi batas cemaran EG dan DEG dalam sediaan larutan oral/sirup, pada prinsipnya tergantung dari:

- volume sekali pakai dan frekuensi penggunaan (aturan pakai); dan
- usia dan bobot badan pengguna.

Batas cemaran (BC) EG dan DEG total dalam mg per mL dihitung menggunakan rumus:

$$\frac{0,15 \times BB}{V}$$

0,15 adalah 30% TDI dalam mg per kg BB per hari; BB adalah bobot badan dalam kg; dan V adalah asupan total harian sirup dalam mL. Sebagai contoh, untuk sediaan sirup parasetamol dengan aturan pakai untuk anak usia 1-3 tahun dengan berat badan 13 kg, maksimal 3 kali 5 mL per hari atau volume total harian 15 mL, maka BC EG dan DEG total dalam mg per mL adalah

$$\frac{0,15 \times 13}{15} = 0,13$$

Tabel informatif berikut ini, berfungsi sebagai informasi dan ilustrasi, menampilkan hasil perhitungan batas cemaran EG dan DEG total pada berbagai volume asupan total harian sirup dalam mL sesuai aturan pakai dan bobot badan pada berbagai kelompok usia.

TDI	30% TDI	BB (kg)*	U	A	V	BC
0,5	0,15	6,00	0-5 bulan	0,90	5	0,18
0,5	0,15	9,00	6-11 bulan	1,35	5	0,27
0,5	0,15	6,00	0-5 bulan	0,90	15	0,06
0,5	0,15	9,00	6-11 bulan	1,35	15	0,09
0,5	0,15	13,00	1-3 tahun	1,95	15	0,13
0,5	0,15	19,00	4-6 tahun	2,85	15	0,19
0,5	0,15	27,00	7-9 tahun	4,05	15	0,27
0,5	0,15	37,00	10-12 tahun	5,55	15	0,37
0,5	0,15	49,00	13-15 tahun	7,35	15	0,49
0,5	0,15	56,00	16-18 tahun	8,40	45	0,19
0,5	0,15	57,50	Dewasa	8,63	45	0,19

*) Rataan untuk laki-laki dan perempuan

TDI adalah grup TDI EG dan DEG dalam mg per kg BB per hari; 30% TDI adalah 30% TDI EG dan DEG dalam mg per kg BB per hari; BB adalah bobot badan dalam kg; U adalah usia, A adalah asupan harian EG dan DEG dalam mg per

orang per hari; V adalah asupan total harian produk dalam mL; dan BC adalah batas cemaran EG dan DEG dalam mg per mL.

Persyaratan batas cemaran EG dan DEG total dalam sediaan larutan oral/sirup Tidak lebih dari 30% grup TDI EG dan DEG atau 0,15 mg per kg BB per hari dihitung sesuai dengan rumus di atas serta sesuai aturan pakai sediaan larutan oral/sirup, dan bobot badan pengguna pada berbagai kelompok usia. Contoh perhitungan dan Tabel diatas dapat digunakan sebagai orientasi dalam melakukan perhitungan.

Metode

Metode ini digunakan untuk penetapan kadar cemaran EG dan DEG dalam sediaan sirup secara kromatografi gas spektrometri massa (GC-MS).

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

Pengencer Metanol P

Blangko Gunakan Pengencer

Larutan baku induk etilen glikol Timbang saksama lebih kurang 100 mg *Etilen Glikol BPF1* masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 50 mL *Pengencer*, sonikasi selama 5 menit, tambahkan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan baku induk dietilen glikol Timbang saksama lebih kurang 100 mg *Dietilen Glikol BPF1* masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL. Tambahkan 50 mL *Pengencer*, sonikasi selama 5 menit, tambahkan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Tetapkan Bobot Jenis (BJ) zat. Timbang saksama lebih kurang 5 g zat masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL. Tambahkan 30 mL *Pengencer*, sonikasi selama 5 menit. Tambahkan *Pengencer* sampai tanda. Saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,45 µm.

Sistem kromatografi Kromatograf gas dilengkapi dengan detektor spektrofotometer massa, kolom DB Wax UI (atau yang setara) 0,25 mm x 30 m dilapisi 0,25 µm fase diam *polietilen glikol*. Gas pembawa *helium P*, perbandingan split 10 : 1, laju alir lebih kurang 0,65 mL per menit. Pertahankan suhu injektor pada 250° *Ion Source* 230° *Interface* 240° *Solvent cut time* 4 menit. Atur suhu kolom seperti tabel di bawah ini:

Suhu awal (°)	Kenaikan suhu (° per menit)	Suhu akhir	Pertahankan suhu selama (menit)
100	-	100	1
100	10	130	7
130	20	240	3

MS mode

Pembacaan awal (menit)	Pembacaan akhir (menit)	Mode	Event time	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, 62
11.01	16.00	SCAN	0,3	29	400	
11.10	16.00	SIM	0,3	-	-	Ion Target 45 Ion Referensi 75, 31

Buat seri larutan baku etilen glikol dan dietilen glikol dengan *Pengencer* dalam labu tentukur 5-mL dengan kadar seperti tertera pada tabel berikut:

Etilen glikol		Dietilen glikol	
Seri kadar <i>Larutan baku</i> (bpj)	<i>Larutan baku induk etilen glikol</i> (µL)	Seri kadar <i>Larutan Baku</i> (bpj)	<i>Larutan baku induk dietilen glikol</i> (µL)
6	30	12	60
8	40	16	80
10	50	20	100
12	60	24	120
14	70	28	140

Lakukan kromatografi terhadap seri *Larutan baku*, rekam kromatogram, dan ukur semua respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*. Buat kurva kalibrasi antara kadar dan respons puncak.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 1 µL) *Larutan blangko*, *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak. Hitung kadar etilen glikol atau dietilen glikol dalam *Larutan uji* menggunakan kurva kalibrasi dengan rumus

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

y adalah respons puncak etilen glikol atau dietilen glikol; b adalah nilai intersep dari kurva kalibrasi; a adalah nilai slope dari kurva kalibrasi.

[Catatan: Apabila hasil pengukuran kadar etilen glikol dan dietilen glikol dalam Larutan uji (x bpj) berada di luar rentang kurva kalibrasi, maka lakukan penyesuaian preparasi Larutan uji agar kadar etilen glikol dan dietilen glikol berada pada rentang kurva kalibrasi. Dokumentasikan penyesuaian preparasi larutan uji.]


Hitung jumlah etilen glikol atau dietilen glikol dalam mg per mL sirup dengan rumus

$$\frac{x \times F}{1000 \times B_U} \times B_J$$

x adalah kadar etilen glikol atau dietilen glikol dalam bpj; F adalah faktor pengenceran; B_U adalah bobot zat dalam g; B_J adalah bobot jenis dalam g per mL.

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

Salinan sesuai dengan aslinya
Kepala Biro Hukum
Sekretariat Jenderal Kementerian Kesehatan,

Indah Febrianti, S.H., M.H.
NIP 197802122003122003

BUDI G. SADIKIN