

**SERI BUKU SAKU
PENANGANAN KASUS
CEMARAN ETILEN GLIKOL
DAN DIETILEN GLIKOL (EG/DEG)
DALAM SIROP OBAT**

**JILID I : KAJIAN RISIKO ETILEN GLIKOL DAN DIETILEN GLIKOL
DALAM SIROP OBAT**





**SERI BUKU SAKU PENANGANAN KASUS
CEMARAN ETILEN GLIKOL DAN DIETILEN
GLIKOL (EG/DEG) DALAM SIROP OBAT**

**JILID I: KAJIAN RISIKO ETILEN GLIKOL DAN DIETILEN GLIKOL
DALAM SIROP OBAT**

**BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA
Januari 2023**

**SERI BUKU SAKU PENANGANAN
KASUS CEMARAN ETILEN GLIKOL
DAN DIETILEN GLIKOL (EG/DEG)
DALAM SIROP OBAT**

**JILID I: KAJIAN RISIKO ETILEN GLIKOL DAN DIETILEN
GLIKOL DALAM SIROP OBAT**

**BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA**

ISBN 978-602-415-119-5 (e-book jilid lengkap)
ISBN 978-602-415-115-7 (buku cetak jilid lengkap)
ISBN 978-602-415-120-1 (e-book jilid I)
ISBN 978-602-415-116-4 (buku cetak jilid I)
14,8 x 21 cm | XII + 51 halaman

Cetakan Pertama

Januari 2023

HAK CIPTA DILINDUNGI UNDANG-UNDANG

Dilarang memperbanyak buku ini sebagian atau seluruhnya, dalam bentuk dan dengan cara apapun juga, baik secara mekanis maupun elektronik, termasuk fotokopi, rekaman dan lain-lain tanpa izin tertulis dari penerbit.

Buku ini disusun berdasarkan informasi sampai waktu penerbitan dan dapat berubah apabila ada data/informasi terbaru

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kami panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan karunia-Nya sehingga **SERI BUKU SAKU PENANGANAN KASUS CEMARAN ETILEN GLIKOL DAN DIETILEN GLIKOL (EG/DEG) DALAM SIROP OBAT** dapat disusun dan diterbitkan untuk mendukung upaya diseminasi informasi penanganan BPOM dalam melakukan tindakan koreksi dan tindakan pencegahan terulangnya kejadian yang tidak diinginkan (KTD) akibat adanya cemaran EG/DEG dalam produk sirop obat yang melebihi batas toleransi asupan. Buku ini diharapkan dapat memberikan hikmah kepada semua pihak agar kasus ini tidak terulang kembali di Indonesia ataupun di dunia. Buku saku terdiri dari 3 seri yaitu:

1. **Jilid I: Kajian Risiko Etilen Glikol dan Dietilen Glikol dalam Sirop Obat**
2. **Jilid II: Tindak Lanjut Badan POM dan Edukasi Dampak Risiko Etilen Glikol dan Dietilen Glikol Dalam Sirop Obat yang Tidak Memenuhi Syarat**
3. **Jilid III: Daftar Sirop Obat yang Aman Digunakan Sepanjang Sesuai Aturan Pakai**

Sebagaimana kita ketahui, pada 5 Oktober 2022, WHO mengeluarkan *Medical Product Alert N°6/2022: Substandard (contaminated) paediatric medicines* yang menginformasikan bahwa kasus gangguan/gagal ginjal pada anak-anak di Gambia diduga disebabkan oleh 4 sirop produksi *Maiden Pharmaceutical Ltd*, India yang tidak memenuhi standar kualitas atau spesifikasi karena mengandung EG dan DEG melebihi ambang batas. Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) juga telah melaporkan kepada publik melalui Kementerian Kesehatan, bahwa mulai Januari hingga 5 Desember 2022 terdapat 324 kasus gagal ginjal akut progresif atipikal (GGAPA) yang belum diketahui penyebabnya terjadi pada anak yang tersebar di 27 propinsi di Indonesia.

Sejak diterimanya informasi terkait kasus GGAPA ini pada bulan Oktober 2022, BPOM telah melakukan serangkaian

tindak lanjut yang dimulai dengan inventarisasi data registrasi semua produk sirop obat yang terdaftar di Indonesia, pembuatan kajian risiko cemaran EG/DEG pada sirop obat serta secara paralel berkoordinasi dengan Kementerian Kesehatan mengenai obat-obat yang digunakan pasien. Walau informasi yang diperoleh sangat minim, BPOM melanjutkan tindakan berupa intensifikasi surveilans mutu produk sirop obat secara komprehensif, melalui sampling berbasis risiko, dan pengujian yang diawali dengan pengembangan metoda analisis pengujian cemaran EG/DEG pada produk jadi. Pengujian juga dilakukan terhadap bahan baku pelarut yang dicurigai mengandung EG/DEG melebihi persyaratan yang ditetapkan.

Semua hasil tindakan BPOM, diumumkan kepada masyarakat melalui penerbitan penjelasan publik untuk merespon situasi dan sebagai transparansi kepada publik. BPOM juga melakukan koordinasi dengan pihak-pihak terkait untuk mengusut tuntas kasus ini agar pelaku kejahatan dapat diberi sanksi sesuai peraturan perundang-undangan yang berlaku. Besar harapan kami bahwa buku saku ini dapat memberikan manfaat yang signifikan dalam upaya kita bersama untuk mencegah kasus ini terjadi kembali di tanah air dan juga di dunia internasional. **Kasus GGAPA yang terkait dengan sirop obat adalah suatu bentuk kejahatan kemanusiaan yang harus dipastikan tidak terjadi lagi di kemudian hari.**

Jakarta, Januari 2023
Kepala Badan Pengawas
Obat dan Makanan



Dr. Penny K. Lukito, MCP

TIM PENYUSUN

- Pengarah : Dr. Penny K. Lukito, MCP (Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan)
- Ketua Tim : Elin Herlina (Plt Deputi Bidang Pengawasan Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor dan Zat Adiktif)
- Sekretaris : Tri Asti Isnariani (Direktur Standardisasi Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor dan Zat Adiktif/Plt Direktur pengawasan Keamanan Mutu, Ekspor Impor Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor, dan Zat Adiktif)
- Anggota :
1. Siti Asfijah Abdoellah (Direktur Registrasi Obat)
2. Togi J. Hutadjulu (Plt. Direktur Pengawasan Produksi Obat, Narkotika, Psikotropika dan Prekursor)
3. Mimin Jiwo Winanti (Direktur Pengawasan Distribusi dan Pelayanan Obat, Narkotika, Psikotropika, dan Prekursor)
- Tim Data :
1. Ade Irma Haryani
2. Muhti Okayani
3. Ega Febrina
4. Nani Handayani
5. Ferry Tri Aryati
- Tim Sekretariat :
1. Dian Putri Anggraweni
2. Sri Hayanti
3. Murti Komala Dewi

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	I
TIM PENYUSUN	III
DAFTAR ISI	IV
DAFTAR GAMBAR	VI
DAFTAR TABEL	VII
I. PENGANTAR	1
A. Kejadian Gagal Ginjal Akut di Indonesia	3
B. Implikasi pada Pengawasan Mutu Obat	4
II. RISIKO ETILEN GLIKOL DAN DIETILEN GLIKOL DALAM PRODUK SIROP OBAT	14
A. ETILEN GLIKOL	14
1. Pendahuluan	14
2. Toksikokinetik	15
3. Toksisitas	17
4. Diagnosis Intoksikasi	20
5. Pengobatan Intoksikasi	21
B. DIETILEN GLIKOL	22
1. Pendahuluan	22
2. Toksikokinetik	23
3. Toksisitas	24
4. Diagnosis Intoksikasi	25
5. Pengobatan Intoksikasi	25
III. PELARUT YANG BERPOTENSI MENGANDUNG CEMARAN ETILEN GLIKOL DAN DIETILEN GLIKOL	27

A. Semua jenis Pelarut yang Berpotensi Mengandung Cemar EG dan DEG	27
B. Pelarut yang telah diatur Batas Cemar EG dan DEG pada Farmakope Indonesia edisi VI 2020	32
C. Pelarut dalam Sediaan Farmasi.....	35
IV. PENETAPAN PERSYARATAN CEMARAN DALAM PRODUK AKHIR	44
1. Pendahuluan	44
2. Pembahasan	44
3. Perhitungan:.....	49
V. KESIMPULAN	50
DAFTAR PUSTAKA	XI
TIM EDITOR	XII

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Metabolisme utama EG pada tubuh manusia 16

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Daftar Eksipien yang Dipersyaratkan Kadar Etilen Glikol dan Dietilen Glikol	8
Tabel 2. Tahap toksisitas etilen glikol	17
Tabel 3. Efek keracunan DEG dapat dibagi menjadi 3 tahap:	24
Tabel 4 Klasifikasi Pelarut Residual	27
Tabel 5. Pelarut Kelas 1	28
Tabel 6. Pelarut Kelas 2	29
Tabel 7. Pelarut Kelas 3	31
Tabel 8. Konsentrasi Propilen glikol berdasarkan fungsinya	35

I. PENGANTAR

WHO menyatakan bahwa kasus kematian yang terjadi pada 66 anak-anak di Gambia terjadi karena konsumsi sediaan sirup parasetamol dan obat batuk yang terkontaminasi oleh etilen glikol dan dietilen glikol pada kadar yang tidak dapat diterima. Gejala yang dialami oleh anak-anak tersebut adalah gagal ginjal akut sebelum akhirnya meninggal.

Melalui WHO *Public Alert No. 06/2022: Substandard (contaminated) paediatric medicines* disebutkan beberapa sirup obat untuk anak yang terkontaminasi dietilen glikol dan etilen glikol di Gambia, Afrika, terdiri dari:

1. Promethazine Oral Solution
2. Kofexmalin Baby Cough Syrup: mengandung bahan aktif feniramin maleat, amonium klorida, dan mentol
3. Makoff Baby Cough Syrup: mengandung klorfeniramin maleat, fenilefrin HCl, dan dekstrometorfan HBr
4. Magrip N Cold Syrup: mengandung bahan aktif parasetamol, fenilefrin HCl, dan klorfeniramin maleat

Keempat produk tersebut diproduksi oleh Maiden Pharmaceuticals Limited, India. Berdasarkan penelusuran BPOM, keempat produk tersebut tidak terdaftar di Indonesia dan hingga saat ini produk dari produsen Maiden Pharmaceutical Ltd, India tidak ada yang terdaftar di BPOM.

Terkait dengan temuan di Gambia tersebut, *National Agency of Food and Drug Administration and Control (NAFDAC)* Nigeria juga telah mengeluarkan *Publication Alert No. 039/2022 : Alert on Substandard (contaminated) paediatric cough syrups circulating in Gambia* yang menyatakan bahwa seluruh bets dari keempat produk tersebut dianggap tidak aman terutama penggunaan untuk anak-anak dan obat substandar tersebut tidak diperbolehkan untuk diedarkan atau didistribusikan serta dilakukan penarikan dari peredaran. Tenaga medis dan masyarakat dilarang menggunakan dan mengonsumsi obat tersebut serta dihimbau untuk melaporkan reaksi efek samping yang terjadi. Pada 12 Oktober 2022 Badan POM juga telah mempublikasikan klarifikasi melalui website BPOM: “Penjelasan BPOM RI Tentang Sirup Obat Untuk Anak di Gambia, Afrika Yang Terkontaminasi Dietilen Glikol Dan Etilen Glikol”

Berdasarkan investigasi yang telah dilakukan otoritas regulatori obat seperti CDC, FDA terhadap kasus keracunan DEG yang menyebabkan kematian pada anak-anak akibat gagal ginjal akut pada tahun 1937 di USA, tahun 1995 dan awal 1996 di Haiti, antara tahun 1990 dan 1998 di Argentina, Bangladesh, India, dan Nigeria, dan tahun 2006 di Panama, disimpulkan bahwa penyebab kematian tersebut adalah karena adanya kontaminasi DEG dalam gliserin yang digunakan sebagai kosolven pada sediaan sirup parasetamol.

Penggunaan dietilen glikol dan etilen glikol pada sediaan farmasi tidak diperbolehkan karena efek toksik yang dapat ditimbulkan.

Sebagaimana diketahui bahwa parasetamol dan beberapa bahan aktif obat batuk sulit larut dalam air, oleh karenanya di dalam formulasi digunakan kosolven untuk meningkatkan kelarutan bahan aktif tersebut. Beberapa kosolven yang umumnya digunakan dalam sediaan sirup adalah gliserin, propilen glikol, polietilen glikol, dan etanol. Penggunaan kosolven tersebut dibatasi konsentrasinya pada sediaan farmasi karena sifatnya yang dapat menimbulkan efek toksik jika kadarnya melebihi batas yang diperbolehkan.

Beberapa penyebab etilen glikol dan dietilen glikol dapat berada di dalam sediaan farmasi, khususnya sirup parasetamol dan obat batuk, antara lain:

1. Penggunaan dietilen glikol pada sirup sebagai kosolven karena harganya yang lebih murah dibandingkan kosolven lainnya yang diperbolehkan.
2. Penggunaan gliserin atau propilen glikol *non-pharmaceutical grade* sebagai kosolven pada sediaan sirup
3. Penggunaan gliserin atau propilen glikol *pharmaceutical grade* sebagai kosolven yang tidak dikendalikan kadar etilen glikol dan dietilen glikolnya.

A. Kejadian Gagal Ginjal Akut di Indonesia

Kementerian Kesehatan melaporkan sampai 5 Desember 2022 terdapat 324 kasus gagal ginjal akut misterius yang belum diketahui penyebabnya terjadi pada anak yang tersebar di 27 propinsi di Indonesia, yaitu DKI Jakarta, Jawa Barat, Aceh, Jawa Timur, Banten, Sumatera Barat, Bali, Sumatera Utara, Sulawesi

Selatan, Jambi, Nusa Tenggara Timur, DI Yogyakarta, Sumatera Selatan, Jawa Tengah, Kepulauan Bangka Belitung, Sulawesi Tenggara, Kepulauan Riau, Lampung, Kalimantan Utara, Nusa Tenggara Barat, Kalimantan Timur, Kalimantan Selatan, Kalimantan Tengah, Gorontalo, Bengkulu, Sulawesi Utara, Kalimantan Barat. Gagal ginjal akut progresif atipikal (GGAPA) yang belum diketahui penyebabnya di Indonesia, diduga salah satu penyebabnya adalah intoksikasi EG/DEG.

B. Implikasi pada Pengawasan Mutu Obat

Pada beberapa kasus keracunan etilen glikol dan DEG yang terjadi sebelumnya di beberapa negara, akar masalah penyebab keracunan adalah:

1. Industri farmasi tidak melakukan uji identifikasi secara lengkap terhadap bahan baku gliserin yang digunakan dalam pembuatan sirup, yaitu tidak melakukan uji penetapan kadar DEG pada bahan baku dan tidak melakukan verifikasi terhadap kemurnian bahan baku gliserin.
2. Industri farmasi hanya mengacu pada dokumen CoA bahan baku gliserin yang diberikan oleh pemasok.
3. Sumber bahan baku gliserin yang diterima tidak dapat ditunjukkan dengan baik melalui CoA. CoA yang diterima industri farmasi seringkali merupakan salinan CoA dari distributor dan bukan CoA yang disediakan oleh produsen bahan baku.

Menyadari adanya potensi efek toksik yang dapat ditimbulkan dari etilen glikol dan dietilen glikol yang dapat terkandung pada kosolven dalam sediaan sirup, terdapat beberapa regulasi yang mengatur pembatasan kadar etilen glikol dan dietilen glikol, yaitu:

1. Pada monografi polietilen glikol di FI edisi V tahun 2014 yang mengacu pada USP 36 tahun 2013, telah mencantumkan persyaratan uji batas etilen glikol dan dietilen glikol, yaitu tidak lebih dari 0,25% untuk polietilen glikol yang mempunyai bobot molekul nominal tidak lebih dari 1000. Pengujian untuk Polietilen glikol dengan bobot molekul kurang dari 450 menggunakan metode kromatografi gas, sedangkan untuk polietilen glikol antara 450 -1000 menggunakan metode kolorimetri. Saat ini monografi polietilen glikol dengan persyaratan batas etilen glikol dan dietilen glikol tercantum pada FI Edisi VI tahun 2020.
2. Pada monografi gliserin di Suplemen 2 FI edisi V tahun 2017 yang mengadopsi dari USP 38 tahun 2015, telah mencantumkan persyaratan uji batas dietilen glikol dan etilen glikol pada bagian uji identifikasi. Uji identifikasi gliserin dan propilen glikol menggunakan Spektroskopi Inframerah tidak dapat mendeteksi keberadaan kontaminan etilen glikol maupun dietilen glikol. Oleh karenanya, terdapat uji identifikasi tambahan menggunakan metode Kromatografi gas yang lebih spesifik dan sensitif untuk mendeteksi keberadaan etilen glikol dan dietilen glikol dalam jumlah kecil pada bahan baku gliserin. Persyaratan dietilen glikol dan etilen glikol pada bahan baku

gliserin masing-masing tidak lebih dari 0,10%. Saat ini monografi gliserin dengan identifikasi dan persyaratan etilen glikol dan dietilen glikol tercantum pada FI Edisi VI tahun 2020.

3. Pada monografi propilen glikol di Suplemen 3 FI edisi V tahun 2018 yang mengadopsi dari USP 39 tahun 2016, terdapat persyaratan uji batas dietilen glikol dan etilen glikol pada bagian uji identifikasi. Uji identifikasi gliserin dan propilen glikol menggunakan Spektroskopi Inframerah tidak dapat mendeteksi keberadaan kontaminan etilen glikol maupun dietilen glikol. Oleh karenanya, terdapat uji identifikasi tambahan menggunakan metode Kromatografi gas yang lebih spesifik dan sensitif untuk mendeteksi keberadaan etilen glikol dan dietilen glikol dalam jumlah kecil pada bahan baku gliserin dan propilen glikol. Pada monografi bahan baku propilen glikol dan gliserin, persyaratan untuk dietilen glikol dan etilen glikol masing-masing tidak lebih dari 0,10%. Saat ini monografi propilen glikol dengan identifikasi dan persyaratan batas etilen glikol dan dietilen glikol tercantum pada FI Edisi VI tahun 2020.
4. Pada monografi *sorbitol solution* di USP terkini (2022), terdapat persyaratan uji batas dietilen glikol dan etilen glikol pada bagian uji identifikasi. Pengujian menggunakan metode kromatografi gas, dengan persyaratan untuk dietilen glikol dan etilen glikol masing-masing tidak lebih dari 0,10%.
5. Pada *ICH Guideline Q3C (R8) on impurities: guideline for residual solvent*, maupun pada *General Chapter <467> Residual Solvents* etilen glikol termasuk pada kategori 2, yaitu

pelarut yang jumlahnya harus dibatasi. Pelarut pada kategori 2 yaitu pelarut yang bersifat non-genotoksik karsinogenik, namun dapat menyebabkan toksisitas irreversibel, seperti neurotoksisitas atau teratogenik. Pada ICH dan USP, *Permitted Daily Exposure* (PDE) etilen glikol adalah 6,2 mg/hari, dengan batas konsentrasi 620 ppm. Penentuan sisa pelarut (etilen glikol) hendaknya dilakukan pada bahan baku obat, eksipien, dan produk jadi.

6. FDA *Guidance for Industry: Testing of Glycerin for Diethylene Glycol* yang terbit pada tahun 2007 memberikan rekomendasi yang dapat membantu industri farmasi, pengemas, pemasok gliserin, dan apoteker yang terlibat dalam pembuatan obat, untuk dapat menghindari penggunaan gliserin yang terkontaminasi DEG dan mencegah kejadian keracunan akibat penggunaan DEG.
7. Pada USP tahun 2022 *General Chapter <469> Ethylene Glycol, Diethylene Glycol, and Triethylene Glycol in Ethoxylated Substances* dinyatakan bahwa produk *ethoxylated* dapat mengandung residu etilen glikol, dietilen glikol, dan trietilen glikol yang terbentuk selama proses produksi bahan. Lampiran <469> digunakan sebagai panduan untuk menentukan konsentrasi residu etilen glikol, dietilen glikol, dan trietilen glikol dengan metode Kromatografi Gas pada produk *ethoxylated*, yaitu:
 - Polietilen glikol 200
 - Polietilen glikol 300
 - Polietilen glikol 400
 - Polietilen glikol 600

- Polietilen glikol 1000
- Polisorbat 20
- Polisorbat 40
- Polisorbat 60
- Polisorbat 80
- Polietilen glikol monometil eter 350
- Polietilen glikol monometil eter 550
- Polyoxyl 35 castor oil
- Polyoxyl 15 hydroxystearate
- Polyoxyl 20 cetostearyl ether
- Polyoxyl 8 stearate
- Octoxynol 9
- Nonoxynol 9

Lebih lanjut, berikut daftar eksipien obat yang dipersyaratkan kadar etilen glikol dan dietilen glikol di kompendial (Tabel 1).

Tabel 1. Daftar Eksipien yang Diperseharatkan Kadar Etilen Glikol dan Dietilen Glikol

No.	Nama Eksipien	Fungsi	Persyaratan Kadar Etilen Glikol dan Dietilen Glikol	
			Farmakope Indonesia VI	USP 2022
1	Propilen Glikol	Pelarut, kosolven, pengawet, humektan	Dietilen glikol: <0,1% Etilen glikol: <0,1%	Dietilen glikol: <0,1% Etilen glikol: <0,1%
2	Polietilen Glikol/ Makrogol	Pelarut, <i>plasticizer</i> , basis salep, basis supositoria,	<ul style="list-style-type: none"> • Jumlah etilen glikol dan dietilen glikol: <0,25% (Untuk PEG 	<ul style="list-style-type: none"> • Jumlah etilen glikol dan dietilen glikol: <0,25% (Untuk PEG

No.	Nama Eksipien	Fungsi	Persyaratan Kadar Etilen Glikol dan Dietilen Glikol	
			Farmakope Indonesia VI	USP 2022
3	Polietilen Glikol 3350		-	<p>Etilen glikol: <0,062%</p> <p>Jumlah dietilen glikol dan etilen glikol: <0,2%</p>

No.	Nama Eksipien	Fungsi	Persyaratan Kadar Etilen Glikol dan Dietilen Glikol	
			Farmakope Indonesia VI	USP 2022
4	Gliserin/Gliserol	Kosolven, pelarut, pengawet antimikroba, emolien, humektan, <i>plasticizer</i> , pemanis, pengatur tonisitas	Dietilen glikol: <0,1% Etilen glikol: <0,1%	Dietilen glikol: <0,1% Etilen glikol: <0,1%
5	Polyoxyl 40 hydrogenated castor oil/ PEG 40 hydrogenated castor oil	Pengemulsi, pembasah, pelarut	-	Dietilen glikol: < 1000 µg/g Etilen glikol: < 620 µg/g
6	<i>Polyoxyl 35 castor oil/ PEG 35 castor oil</i>		-	Etilen glikol: < 620 µg/g Jumlah etilen glikol dan dietilen

No.	Nama Eksipien	Fungsi	Persyaratan Kadar Etilen Glikol dan Dietilen Glikol	
			Farmakope Indonesia VI	USP 2022
				glikol: < 2500 µg/g
7	Larutan maltitol	Pensuspensi, pemanis	-	Dietilen glikol: <0,1% Etilen glikol: <0,1%
8	Polyethylene Glycol Monomethyl Ether	Polimer untuk mengontrol fleksibilitas komposit	-	<ul style="list-style-type: none"> Jumlah etilen glikol dan dietilen glikol: <0,25% (Untuk PEG monometil eter yang mempunyai bobot molekul nominal <600). Jumlah etilen glikol dan dietilen glikol: <0,25%

No.	Nama Eksipien	Fungsi	Persyaratan Kadar Etilen Glikol dan Dietilen Glikol	
			Farmakope Indonesia VI	USP 2022
				(Untuk PEG monometil eter yang mempunyai bobot molekul nominal antara 600-1500)
9	Larutan sorbitol (<i>Sorbital Solution</i>)	Pemanis, humektan, <i>bulking agent</i>	-	Dietilen glikol: <0,1% Etilen glikol: <0,1%
10	<i>Noncrystallizing Sorbital Solution</i>		-	Dietilen glikol: <0,1% Etilen glikol: <0,1%
11	<i>Sorbital Sorbitan Solution</i>		-	Dietilen glikol: <0,1% Etilen glikol: <0,1%

No.	Nama Eksipien	Fungsi	Persyaratan Kadar Etilen Glikol dan Dietilen Glikol	
			Farmakope Indonesia VI	USP 2022
12	<i>Hydrogenated starch hydrolysate</i>	Pemanis, humektan		Dietilen glikol: <0,1% Etilen glikol: <0,1%
13	Butilen Glikol		-	Dietilen glikol: <0,1% Etilen glikol: <0,1%

II. RISIKO ETILEN GLIKOL DAN DIETILEN GLIKOL DALAM PRODUK SIROP OBAT

Etilen Glikol (EG) dan Dietilen Glikol (DEG) banyak digunakan dalam produk rumah tangga dan industri, akan tetapi EG dan DEG dapat bersifat racun apabila dikonsumsi dengan Konsentrasi Tinggi dan dapat mengakibatkan kematian.

A. ETILEN GLIKOL

1. Pendahuluan

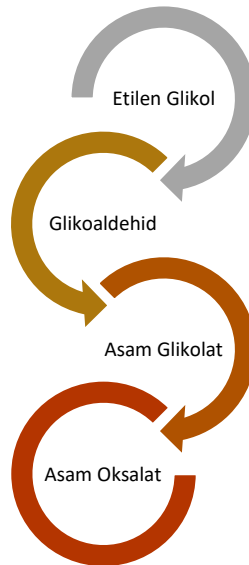
- Etilen Glikol berupa cairan tidak berwarna, tidak berbau, dan memiliki rasa manis. EG banyak digunakan dalam berbagai produk rumah tangga dan industri.
- Ethylene Glycol Palmitostearat digunakan sebagai penstabil untuk emulsi air dalam minyak. Zat ini memiliki sifat emolien/pelunak dan juga digunakan sebagai zat pengemulsi, penebalan, dan pendispersi. Dalam kosmetik, zat ini digunakan sebagai zat lemak pada lipstik, sebagai zat pengkilat warna mutiara dalam shampo dan krim, serta sebagai zat tambahan untuk pelumas.
- *The Food and Drug Administration* (FDA) Amerika Serikat telah menyetujui penggunaan etilen glikol sebagai zat tambahan makanan tidak langsung, yaitu untuk digunakan sebagai komponen dalam perekat kemasan.
- Saat ini etilen glikol tidak diklasifikasikan sebagai zat yang dapat menyebabkan kanker pada manusia.

- EG dapat menyebabkan keracunan pada manusia. Uap EG yang terhirup dapat mengiritasi mata dan paru-paru, namun tidak menyebabkan toksisitas sistemik. EG tidak diserap dengan baik melalui kulit sehingga tidak dapat menyebabkan toksisitas sistemik. Paparan EG jangka pendek (kurang dari 8 jam) menunjukkan gejala awal mabuk seperti pada keracunan etanol tetapi tidak ada bau alkohol pada napas pasien/korban.

2. Toksikokinetik

- Setelah tertelan, etilen glikol diserap tubuh dengan cepat melalui saluran pencernaan dalam waktu 1-4 jam. Setelah diserap tubuh, >80% EG diubah secara kimia menjadi senyawa yang beracun. EG tidak terabsorpsi dengan baik melalui kulit dan paru.
- EG bersifat sangat larut dalam air, serta di dalam darah tidak berikatan dengan protein plasma, sehingga terdistribusi secara luas ke seluruh jaringan tubuh dengan volume distribusi 0.5–0.8 L/kg.
- Toksisitas etilen glikol berasal dari hasil metabolisme EG di hati melalui rangkaian oksidasi oleh enzim alkohol dehidrogenase (ADH). Metabolit utama etilen glikol antara lain glikoaldehid, glikolat, dan asam oksalat.
- EG dikonversi menjadi glikoaldehid menggunakan nikotinamid adenin dinukleotida (NAD) dan selanjutnya berubah secara cepat menjadi asam glikolat

- Sebagian kecil asam glikolat dikonversi menjadi oksalat yang kemudian mengendap, dan dengan adanya kalsium akan membentuk kristal kalsium oksalat.



Gambar 1. Metabolisme utama EG pada tubuh manusia

- Sebanyak 80% eliminasi EG melalui metabolisme hati dengan waktu paruh sekitar 3 - 8 jam. Sedangkan sisanya diekskresi (dibuang) di ginjal dalam bentuk utuh.
- Produk sampingan metabolisme EG yang menyebabkan asidosis (metabolik penumpukan asam dalam darah), serta toksik terhadap sistem kardiopulmoner dan dapat menyebabkan gagal ginjal.
- Asidosis metabolik merupakan tanda intoksikasi (mabuk) EG, namun tidak adanya gejala asidosis bukan berarti

tidak didiagnosis sebagai intoksikasi EG. Di sisi lain, kadar serum EG tidak menunjukkan korelasi yang baik dengan gejala klinis.

3. Toksisitas

- Timbulnya gejala keracunan terjadi bersamaan dengan peningkatan kadar serum yang terjadi 20-30 menit setelah dikonsumsi, dan kadar puncaknya biasanya terjadi dalam waktu 1 – 4 jam.
- Toksisitas etilen glikol dikategorikan ke dalam tiga (3) tahapan berdasarkan efek samping yang ditimbulkan sebagaimana tercantum dalam Tabel 2.

Tabel 2. Tahapan Toksisitas Etilen Glikol

Tahap 1 (tahap <i>neurological</i>).	Tahap ini berlangsung antara 30 menit hingga 12 jam setelah paparan. Ditandai dengan gejala pada depresi sistem saraf pusat (SSP) seperti pada keracunan etanol, yaitu pusing, agitasi, mata berputar, mual, takikardi (denyut jantung di atas normal), peningkatan tekanan darah dan muntah.
---	---

<p>Tahap 2 (tahap kardiopulmoner).</p>	<p>Tahap ini berlangsung antara 12 jam hingga 24 jam setelah terpapar EG. Ditandai dengan efek kardiorespirasi, dengan perkembangan napas yang cepat, asidosis metabolik, sesak, hiperventilasi, takikardi, sianosis (jari, kuku, bibir berwarna biru karena kekurangan oksigen dalam darah) dan tekanan darah tinggi. Toksisitas pada fase ini ditunjukkan dengan adanya asidosis metabolik karena akumulasi metabolit asam glikolat.</p>
<p>Tahap 3 (tahap renal)</p>	<p>Tahap ini berlangsung antara 24 jam dan 72 jam setelah paparan. Ditandai dengan nyeri pinggang, nekrosis tubular akut (kematian sel tubulus ginjal akut), hiperkalsemia (kadar kalsium dalam darah di atas batas normal), hiperkalemia (kadar kalium dalam darah di atas batas normal), dan hypomagnesemia (kadar magnesium dalam darah di bawah batas normal). Dapat terjadi</p>

	oliguri (urin sedikit) atau anuria (tidak ada urin karena ginjal tidak dapat memproduksi urin). Toksisitas pada fase ini ditandai oleh adanya ekskresi asam oksalat melalui urin, nefropati (kerusakan ginjal), dan gangguan fungsi ginjal.
--	---

- Nilai ambang batas toksisitas EG adalah sebesar 3.2 mM (20 mg/dl). Berdasarkan data literatur, dosis minimal yang letal (mematikan) pada manusia untuk EG diperkirakan sekitar **100 ml untuk orang dewasa dengan berat badan 70 kg** atau **1,6 g/kg berat badan** (perhitungan dosis dalam ml/kg menjadi mg/kg berdasarkan densitas EG yaitu 1.11 g/l).
- Literatur lain menyebutkan bahwa dosis letal EG diperkirakan sekitar 1400 – 1600 mg/kg. Kadar EG dalam darah dapat digunakan untuk mengkonfirmasi keracunan EG, kejadian toksisitas sering dikaitkan dengan kadar EG dalam darah yang lebih besar dari 25 mg/dL.
- Namun, dari berbagai laporan kasus toksisitas pada manusia, data tersebut masih tidak memadai untuk menentukan hubungan dosis-respon yang jelas dan untuk menentukan ambang batas dosis yang dapat menimbulkan toksisitas sistemik, terutama data untuk efek pada ginjal masih terbatas.

4. Diagnosis Intoksikasi

- Metode analisis kadar EG dalam tubuh yang memadai sangat penting untuk mendapatkan informasi yang dibutuhkan untuk diagnosis dan manajemen terapi.
- Kejadian asidosis metabolik yang parah dan gagal organ yang disebabkan karena menelan EG dalam dosis tinggi merupakan kondisi medis darurat yang biasanya memerlukan tindakan segera untuk membantu pernapasan, mengkoreksi ketidakseimbangan elektrolit, dan memerlukan tindakan hemodialisis (cuci darah).
- Karena asidosis metabolik bukan merupakan gejala yang spesifik untuk intoksikasi EG, pada dugaan keracunan EG, diperlukan berbagai upaya untuk **menentukan EG dan metabolit utamanya (asam glikolat) dalam plasma darah untuk mengkonfirmasi diagnosis** dan pemberian terapi khusus tanpa penundaan.
- Saat ini telah tersedia beberapa metode analisis yang spesifik dan sensitif (Kromatografi gas, kromatografi gas spektrometer massa, atau KCKT) untuk mendeteksi EG dan asam glikolat.
- Pembentukan kalsium oksalat monohidrat pada urin dapat menjadi indikator yang berguna dalam mendiagnosis nefrosis oksalat meskipun kristal urin dapat terbentuk tanpa menyebabkan cedera ginjal.

5. Pengobatan Intoksikasi

- Pemberian natrium bikarbonat dengan atau tanpa manitol dapat meningkatkan ekskresi EG dan metabolitnya melalui urin serta secara teori dapat membantu mencegah gagal ginjal akut.
- Selain itu dalam pengobatan keracunan EG dapat dilakukan pemberian etanol, hal ini serupa dengan pengobatan toksisitas metanol.
- *American Academy of Clinical Toxicology* merekomendasikan etanol atau fomepizole diberikan jika:
 - kadar etilen glikol >20 mg/dl, atau
 - ada riwayat menelan produk mengandung EG dan serum osmolal gap >10 mOsm/L, atau
 - adanya kecurigaan klinis kuat keracunan disertai dengan 2 abnormalitas berupa: pH arteri $<7,3$, konsentrasi serum bikarbonat <20 mEq/L, osmolal gap >10 mOsm/L, dan adanya kristal oksalat.
- Fomepizole atau etanol dapat mensaturasi enzim dehidrogenasi alkohol dan mencegah metabolisme EG menjadi metabolit toksiknya. Namun, fomepizole lebih dipilih untuk pengobatan karena lebih aman (efek samping yang lebih sedikit), farmakokinetik yang dapat diprediksi, dan efikasinya tervalidasi.
- Hemodialisis direkomendasikan untuk pengobatan keracunan etilen glikol dengan asidosis metabolik yang parah dan tidak merespons terhadap terapi (pH darah

<7.25), adanya gagal ginjal yang parah, dan kadar EG >50 mg/dl. Selain itu, hemodialisis juga dianjurkan apabila konsentrasi asam glikolat >8 sampai 10 mmol/L.

- Selain itu, pemberian piridoksin, folat, dan tiamin, yaitu kofaktor yang diperlukan untuk metabolisme EG, dapat mengurangi toksisitas dengan meningkatkan metabolisme asam glikolat menjadi metabolit non toksik. Namun, publikasi terkait efektivitas terapi ini masih terbatas.

B. DIETILEN GLIKOL

1. Pendahuluan

- Dietilen Glikol (DEG) merupakan cairan jernih, tidak berwarna, tidak berbau, kental dan higroskopik dengan rasa manis. Cairan tersebut biasa digunakan dalam berbagai produk industri.
- DEG bersifat sangat toksik jika tertelan oleh manusia dalam jumlah besar, serta mempengaruhi sistem saraf pusat (SSP), jantung, sistem pernapasan, hati, pankreas dan ginjal, sehingga tidak diperbolehkan ada dalam produk obat dan makanan.
- DEG berpotensi terdapat di dalam obat untuk manusia (misalnya: asetaminofen dan sulfanilamid), baik disengaja/tidak sengaja sebagai cemaran obat yang dapat menyebabkan keracunan pada manusia.

- Cemaran DEG juga dapat ditemukan pada gliserin, yang umum digunakan sebagai pelarut dalam sediaan farmasi cair termasuk sirop asetaminofen.

2. Toksikokinetik

- Informasi terkait kinetik DEG pada manusia masih terbatas, sebagian besar berasal dari data studi eksperimental.
- DEG diserap secara cepat dengan konsentrasi plasma puncak dicapai dalam 25 – 120 menit. DEG menyebar secara luas (terutama ke tempat yang perfusinya baik) dengan volume distribusi ~1 L/kg/bb. Setelah pemberian dosis oral akut, DEG terdistribusi secara cepat (dalam waktu 2,5 jam) pada organ utama dan jaringan.
- Metabolisme utama DEG terutama terjadi di hati. Informasi tentang metabolisme DEG masih terbatas untuk data pada manusia, namun pada hewan tikus ditemukan bahwa DEG dioksidasi menjadi 2-hydroxyethoxyacetaldehyde (HEAA) oleh *nicotinamide adenine dinucleotide (NAD)-dependent alcohol dehydrogenase (ADH)*. **Asam diglikolat** diidentifikasi sebagai **metabolit utama yang bersifat nefrotoksik** (menggangu fungsi ginjal) pada keracunan DEG.
- DEG diekskresi secara cepat di ginjal dengan waktu paruh tergantung pada dosis yaitu 8 dan 12 jam berturut-turut untuk 6 ml/kg dan 12 ml/kg pada hewan tikus. Pada

dosis yang lebih tinggi (>17,5 ml/ kg), DEG memiliki waktu paruh 3,6 jam.

3. Toksisitas

- Toksisitas dietilen glikol dikategorikan ke dalam tiga (3) tahapan berdasarkan efek samping yang ditimbulkan sebagaimana tercantum dalam Tabel 3.

Tabel 3. Tahapan Toksisitas Dietilen Glikol

Tahap 1	gejala gastrointestinal (mual muntah) dengan tanda asidosis metabolik
Tahap 2	asidosis metabolik yang lebih berat dan dapat menyebabkan kematian
Tahap 3	jika pasien stabil, maka dapat memasuki fase akhir dengan neuropati dan efek neurologi lainnya yang terkadang fatal

- Perkiraan dosis fatal pada dewasa adalah 1 mL/kg untuk DEG murni.
- Penyebab gangguan fungsi organ kemungkinan besar adalah kombinasi antara asidosis metabolik parah yang disebabkan oleh asam glikolat dan oksalat serta pengendapan kristal kalsium oksalat pada jaringan.

4. Diagnosis Intoksikasi

- Pengukuran kadar DEG pada serum darah menggunakan kromatografi gas-spektrometri massa merupakan cara yang paling akurat untuk mendiagnosis keracunan. DEG. Namun, pengukuran kadar ini membutuhkan banyak sumber daya, relatif mahal dan jarang tersedia di sebagian besar laboratorium di rumah sakit.

5. Pengobatan Intoksikasi

- Pada penelitian dengan tikus, pemberian ADH dan ALDH pada tikus yang diberi DEG dapat mencegah produksi HEAA. Pada manusia, orang yang diketahui menelan DEG tanpa asidosis metabolik atau gagal ginjal berhasil diobati dengan Fomepizole tanpa dialisis. Tindakan dialisis dengan atau tanpa pemberian Fomepizole atau etanol telah digunakan dalam pengobatan pada sebagian besar pasien. Terdapat 2 laporan kasus anak-anak yang tidak mengalami gagal ginjal sembuh dengan pengobatan inhibitor ADH.
- Toksisitas pada ginjal sebagian besar ditimbulkan oleh HEAA dan metabolit DEG lainnya. Dengan demikian, penggunaan antidotum untuk mengurangi perubahan DEG menjadi metabolit toksik umumnya direkomendasikan untuk mencegah berbagai toksisitas.

Antidotum yang tersedia, etanol (sebagai substrat kompetitif), dan Fomepizole (penghambat ADH) dapat mencegah pembentukan HEAA dari DEG.

III. PELARUT YANG BERPOTENSI MENGANDUNG CEMARAN ETILEN GLIKOL DAN DIETILEN GLIKOL

A. Semua jenis Pelarut yang Berpotensi Mengandung Cemar EG dan DEG

Pengklasifikasian pelarut residual (*residual solvent*) dilakukan berdasarkan analisis risiko. Pelarut residual ini dievaluasi terhadap kemungkinan risiko yang dapat mempengaruhi kesehatan manusia apabila seseorang terpapar dengan pelarut tersebut. Adapun pengklasifikasiannya dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Klasifikasi Pelarut Residual

Pelarut Kelas 1	pelarut yang harus dihindari penggunaannya karena bersifat sangat karsinogenik (dapat menyebabkan kanker) pada manusia dan berbahaya terhadap lingkungan.
Pelarut Kelas 2	pelarut yang dibatasi penggunaannya karena bersifat karsinogenik pada hewan namun tidak bersifat genotoksik (bersifat toksik pada gen) atau pelarut yang diduga menyebabkan toksisitas yang tidak dapat diubah (<i>irreversible</i>) lainnya seperti neurotoksisitas (toksik pada otak sistem sistem saraf pusat) atau teratogenesis

	(toksik pada janin). Pelarut yang dicurigai menyebabkan toksisitas yang dapat diubah (<i>reversible</i>)
Pelarut Kelas 3	pelarut yang memiliki kemungkinan toksik rendah pada manusia; tidak diperlukan batasan paparan kadar dengan alasan kesehatan. Pelarut ini memiliki <i>Permitted Daily Exposure</i> (PDE) 50 mg atau lebih per hari.

- **Pelarut kelas 1 tidak boleh digunakan dalam pembuatan zat aktif, zat tambahan, dan produk obat** karena sangat toksik atau dapat merusak lingkungan. Namun, jika penggunaannya tidak dapat dihindari dalam pembuatan obat, maka kadarnya harus dibatasi seperti yang ditunjukkan pada tabel 5 berikut ini.

Tabel 5. Pelarut Kelas 1

Pelarut	Batas konsentrasi (ppm = <i>part per million</i>, bagian dalam juta)	Peringatan
Benzena	2	Karsinogen
Karbon tetraklorida	4	Toksik dan bahaya bagi

Pelarut	Batas konsentrasi (ppm = <i>part per million</i>, bagian dalam juta)	Peringatan
		lingkungan
1,2-Dikloroetena	5	Toksik
1,1-Dikloroetena	8	Toksik
1,1,1-trikloroetena	1500	Bahaya bagi lingkungan

- Pelarut kelas 2 harus dibatasi penggunaannya dalam sediaan farmasi karena toksisitasnya. PDE dibatasi hingga 0,1 mg/hari atau setara dengan 10 ppm. Pelarut yang termasuk dalam pelarut kelas 2 dapat dilihat pada Tabel 6.

Tabel 6. Pelarut Kelas 2

Pelarut	PDE (mg/hari)	Batas Konsentrasi (ppm)
Asetonitril	4,1	410
Klorobenzena	3,6	360
Kloroform	0,6	60
Cumene	0,7	70
Sikloheksana	38,8	3880
1,2-Dikloroetena	18,7	1870

Pelarut	PDE (mg/hari)	Batas Konsentrasi (ppm)
Diklorometana	6,0	600
1,2-Dimetoksietana	1,0	100
N,N-Dimetilasetamida	10,9	1090
N,N-Dimetilformamida	8,8	880
1,4-Dioksan	3,8	380
2-Etoksietanol	1,6	160
Etilenglikol	6,2	620
Formamida	2,2	220
Heksana	2,9	290
Metanol	30,0	3000
2-Metoksietanol	0,5	50
Metilbutil keton	0,5	50
Metilsikloheksana	11,8	1180
Metilisobutilketon	45	4500
N-Metilprolidon	5,3	530
Notrometana	0,5	50
Piridin	2,0	200
Sulfolana	1,6	160
Tetrahidrofuran	7,2	720
Tetralin	1,0	100
Toluena	8,9	890
1,1,2-Trikloroetena	0,8	80

Pelarut	PDE (mg/hari)	Batas Konsentrasi (ppm)
Xylena	21,7	2170

- Pelarut kelas 3 ditetapkan tidak terlalu toksik dan memiliki risiko yang lebih rendah terhadap kesehatan manusia. Namun, tidak ada studi toksisitas atau karsinogenisitas jangka panjang untuk sebagian besar pelarut kelas 3. Data yang tersedia menunjukkan bahwa pelarut kelas 3 tidak terlalu toksik dalam studi akut dan studi jangka pendek serta hasilnya negatif untuk studi genotoksisitas. PDE pelarut kelas 3 dibatasi sebesar 50 mg per hari atau kurang (setara dengan 5000 ppm atau 0,5%). Jumlah yang lebih tinggi dapat diterima dengan persyaratan CPOB atau persyaratan berbasis kualitas lainnya. Pelarut yang termasuk dalam pelarut kelas 3 dapat dilihat pada Tabel 7.

Tabel 7. Pelarut Kelas 3

Asam asetat	Heptan
Aseton	Isobutil asetat
Anisol	Isopropil asetat
1-Butanol	Metil asetat
2-Butanol	3-Metil-1-butanol
Butil asetat	Metiletil keton

tert-Butilmetil eter	2-Metil-1-propanol
Dimetil sulfoksida	Pentana
Etanol	1-Pentanol
Etil asetat	1-Propanol
Etil eter	2-Propanol
Etil format	Propil asetat
Asam format	Trietilamin

B. Pelarut yang telah diatur Batas Cemaran EG dan DEG pada Farmakope Indonesia edisi VI 2020

1. Propilen glikol

- Propilen glikol digunakan dalam berbagai formulasi farmasi dan umumnya dianggap sebagai bahan yang relatif tidak beracun. Propilen glikol juga digunakan secara luas dalam makanan dan kosmetik.
- Berdasarkan metabolisme dan ekskresinya, propilen glikol kurang beracun dibandingkan senyawa glikol lainnya. Propilen glikol diserap dengan cepat dari saluran pencernaan, dan juga diserap dengan cepat secara topikal ketika dioleskan ke kulit yang rusak. Propilen glikol sebagian besar dimetabolisme di hati, terutama menjadi asam laktat dan asam piruvat, serta diekskresikan dalam bentuk tidak berubah di urin.
- Dalam sediaan topikal, propilen glikol sedikit mengiritasi, meskipun lebih mengiritasi dibandingkan gliserin. Beberapa iritasi lokal terjadi pada penggunaan di selaput

lendir atau ketika digunakan dalam sebagai pelembab. Pemberian secara parenteral dapat menyebabkan rasa sakit atau iritasi bila digunakan dalam konsentrasi tinggi.

- Propilen glikol diperkirakan menyebabkan mabuk (sepertiga dari efek etanol), dan pada pemberian dengan volume besar dikaitkan dengan efek samping yang paling umum pada sistem saraf pusat, terutama pada bayi dan anak-anak.
- Reaksi merugikan lainnya dilaporkan terjadi meskipun umumnya terisolasi, meliputi ototoksisitas (toksik pada pendengaran dan alat keseimbangan), efek kardiovaskular, kejang, serta hiperosmolaritas (tekanan osmosis pada plasma sel yang terlalu tinggi) dan asidosis laktat yang paling sering terjadi pada pasien dengan gangguan ginjal.
- Efek samping lebih mungkin terjadi setelah penggunaan propilen glikol dalam jumlah besar, atau pada pemberian pada bayi, anak di bawah 4 tahun, wanita hamil, dan pasien dengan gagal hati atau ginjal. Efek samping juga dapat terjadi pada pasien yang menggunakan disulfiram atau metronidazol.
- Berdasarkan data metabolik dan toksikologi, WHO telah menetapkan asupan harian (*Acceptable Daily Intake/ADI*) propilen glikol yang dapat diterima hingga 25 mg/kg berat badan.

- Formulasi yang mengandung 35% propilen glikol dapat menyebabkan hemolisis (kerusakan sel darah merah) pada manusia. Dalam penelitian pada hewan, belum ada bukti bahwa propilen glikol bersifat teratogenik atau mutagenik. Data menunjukkan bahwa tikus dapat mentolerir pengulangan dosis harian oral hingga 30 mL/kg dalam makanan selama 6 bulan, sementara anjing tidak terpengaruh oleh dosis harian oral berulang 2 g/kg dalam makanan selama 2 tahun.
- Reaktivitas dan stabilitas
 - Stabil pada suhu kamar.
 - Apabila dipanaskan terus menerus dapat membentuk campuran yang mudah meledak dengan udara.
- Informasi toksikologi
 - Toksisitas akut: nilai LD₅₀ (dosis yang dapat menyebabkan kematian pada 50% subyek yang diberikan zat yang diuji) pada pemberian secara oral pada tikus jantan dan betina adalah sebesar 22.000 mg/kg (*remarks: ECHA*); tidak tersedia data toksisitas pada pemberian secara inhalasi (dihirup); nilai LD₅₀ pada pemberian secara *dermal* (diserap kulit) pada kelinci sebesar > 2.000 mg/kg (*remarks: ECHA*)
 - Tidak tersedia data karsinogenik, toksisitas reproduktif (toksik pada organ reproduksi),

toksisitas organ target spesifik (paparan tunggal dan berulang)

C. Pelarut dalam Sediaan Farmasi

1. Propilen glikol

Propilen glikol telah banyak digunakan sebagai pelarut, ekstraktan (cairan untuk memisahkan zat dalam larutan), dan pengawet dalam berbagai formulasi farmasi parenteral (diberikan melalui pembuluh darah, injeksi dan infus) dan non-parenteral. Propilen glikol adalah pelarut umum yang lebih baik dibandingkan gliserin, dan melarutkan berbagai bahan seperti kortikosteroid, fenol, obat golongan sulfa, barbiturat, vitamin (A dan D), alkaloid, dan anestesi lokal.

Tabel 8. Konsentrasi Propilen glikol berdasarkan fungsinya

Fungsi	Konsentrasi (%)
Sebagai pengawet sediaan semipadat	15-30
Sebagai pelarut atau kosolven (pembantu pelarut) sediaan aerosol (semprot)	10-30
Sebagai pelarut sediaan oral	10-25
Sebagai pembawa dalam larutan oral	20-35
Sebagai pembawa dalam suspensi oral	70
Sebagai pengganti gliserin dan propilen glikol	25-90

2. Polietilen glikol

- Polietilen glikol banyak digunakan dalam berbagai formulasi farmasi, merupakan bahan yang tidak beracun dan tidak mengiritasi. Polietilen glikol yang diberikan secara topikal dapat menyebabkan rasa perih, terutama bila digunakan pada selaput lendir (misalnya rongga dalam hidung).
- Reaksi hipersensitivitas terhadap penggunaan polietilen glikol juga telah dilaporkan, termasuk urtikaria (biduran/kaligata, kulit membengkak dan gatal) dan reaksi alergi yang tertunda. Efek samping paling serius yaitu hiperosmolaritas, asidosis metabolik, dan gagal ginjal setelah penggunaan polietilen glikol secara topikal pada pasien luka bakar. Sehingga produk untuk kulit yang mengandung polietilen glikol harus digunakan dengan hati-hati pada pasien luka bakar yang luas atau luka terbuka.
- Polietilen glikol dalam jumlah besar memiliki efek pencahar, sehingga digunakan secara oral untuk pembersihan usus.
- Polietilen glikol cair dapat diabsorpsi jika dikonsumsi secara oral, namun polietilen glikol dengan berat molekul lebih tinggi tidak diserap dengan baik dari saluran cerna. WHO telah menetapkan perkiraan asupan harian polietilen glikol yang dapat diterima yaitu hingga 10 mg/kg berat badan. Dalam produk parenteral,

konsentrasi maksimum PEG 300 yang direkomendasikan adalah sekitar 30% (v/v), karena efek hemolisis timbul pada konsentrasi lebih besar yaitu sekitar 40% (v/v).

- Reaktivitas dan stabilitas
 - Stabil secara kimiawi pada suhu kamar.
 - Apabila dipanaskan terus menerus dapat membentuk campuran yang mudah meledak dengan udara.
- Informasi toksikologi
 - Toksitas akut:
 - Nilai LD50 pemberian secara oral pada tikus betina adalah sebesar > 2.000 mg/kg (berdasarkan Pedoman Tes OECD 423)
 - Nilai LD50 pemberian secara topikal pada tikus jantan dan betina > 2.000 mg/kg (berdasarkan Pedoman Tes OECD 402)
 - Tidak tersedia data pemberian secara inhalasi
- Polietilen glikol dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan air atau karakteristik disolusi senyawa yang sukar larut, dengan membuat dispersi padat dengan polietilen glikol yang sesuai. Umumnya digunakan pada sediaan parenteral. Umumnya PEG 300 dan 400 digunakan pada sediaan parenteral dengan konsentrasi rata-rata 30% (v/v).

3. Gliserin

- Gliserin secara alami terdapat dalam lemak, minyak hewani dan nabati yang umum dikonsumsi oleh manusia. Gliserin mudah diserap dari usus dan dimetabolisme menjadi karbon dioksida dan glikogen, atau digunakan dalam sintesis lemak tubuh.
- Gliserin digunakan dalam berbagai formulasi sediaan farmasi, termasuk sediaan oral, mata, parenteral, dan topikal. Efek samping terutama disebabkan oleh sifat dehidrasi dari gliserin.
- Gliserin diberikan secara peroral sebagai pencahar, namun dalam dosis besar dapat menyebabkan sakit kepala, haus, mual, dan hiperglikemia (kadar gula darah terlalu tinggi)
- Pemberian gliserin secara parenteral dalam dosis sangat besar yaitu 70-80 g selama 30-60 menit pada orang dewasa untuk mengurangi tekanan kranial (otak), dapat menyebabkan hemolisis, hemoglobinuria (sel darah merah terurai lebih cepat dari yang seharusnya), dan gagal ginjal. Pemberian yang lebih lambat tidak memberikan efek yang merugikan.
- Gliserin juga dapat digunakan secara oral dengan dosis 1,0-1,5 g/kg berat badan untuk mengurangi tekanan intraokular (bola mata).
- Ketika digunakan sebagai eksipien atau bahan tambahan makanan, gliserin biasanya tidak

- menimbulkan efek samping, dan umumnya dianggap sebagai bahan yang tidak beracun dan tidak mengiritasi.
- **Reaktivitas dan stabilitas**
 - Stabil dalam kondisi penyimpanan yang dianjurkan.
 - Tidak tersedia data reaktivitas.
 - **Informasi toksikologi**

Toksisitas akut:

 - Nilai LD50 pada pemberian oral pada tikus sebesar 27.200 mg/kg (remarks: ECHA)
 - Tidak tersedia data pada pemberian inhalasi
 - Nilai LD50 pada pemberian dermal pada kelinci sebesar > 10.000 mg/kg (remarks: eksternal MSDS)
 - Dalam larutan oral, gliserin digunakan sebagai pelarut, pemanis, pengawet, dan pengental. Gliserin $\leq 20\%$ digunakan sebagai pemanis dalam eliksir.

4. Sorbitol

- Sorbitol banyak digunakan dalam produk farmasi dan secara alami terdapat dalam berbagai buah dan beri, dengan nilai kalori sekitar 16,7 J/g (4 kal/g).
- Sorbitol diserap lebih lambat dari saluran pencernaan dibandingkan sukrosa, dan dimetabolisme di hati menjadi fruktosa dan glukosa. Sorbitol ditoleransi dengan lebih baik oleh penderita diabetes dibandingkan sukrosa dan banyak digunakan pada sediaan cair bebas

- gula. Namun tidak berarti sorbitol dapat digunakan dengan bebas tanpa batas oleh penderita diabetes.
- Laporan reaksi merugikan pada penggunaan sorbitol sebagian besar disebabkan oleh mekanisme kerjanya sebagai pencahar ketika diberikan secara oral. Oleh karena itu, penggunaan sorbitol dalam jumlah besar (>20 g/hari pada orang dewasa) harus dihindari.
 - Sorbitol tidak mudah difermentasi oleh mikroorganisme di dalam mulut, dan memiliki sedikit efek pada pH plak gigi. Oleh karena itu, sorbitol umumnya dianggap non-kariogenik (tidak menyebabkan karies gigi). Sorbitol juga diketahui lebih mengiritasi dibandingkan manitol.
 - Reaktivitas dan stabilitas
 - Pemberian oksidator kuat dapat menimbulkan reaksi yang hebat.
 - Tidak boleh terpapar dengan kelembaban dan pemanasan yang kuat
 - Informasi toksikologi
Toksitas akut:
 - Nilai LD₅₀ pada pemberian oral pada tikus sebesar 15.900 mg/kg.
 - Tidak tersedia data toksitas akut pemberian dermal.
 - Dalam sediaan cair, sorbitol digunakan sebagai pembawa dalam formulasi bebas gula dan sebagai penstabil untuk obat, vitamin, dan suspensi antasida.

Dalam sirup, sorbitol efektif mencegah pembentukan kristal di sekitar tutup botol.

5. Maltitol

- Larutan maltitol digunakan dalam formulasi farmasi oral, kembang gula, produk makanan, dan dianggap kurang kariogenik (menyebabkan karies gigi) dibandingkan sukrosa.
- Umumnya dianggap sebagai bahan yang tidak beracun, tidak menimbulkan alergi, dan tidak mengiritasi. Namun, penggunaan oral yang berlebihan (lebih dari 50 g setiap hari) dapat menyebabkan perut kembung dan diare. WHO tidak menetapkan nilai untuk asupan harian yang dapat diterima karena tingkat yang digunakan dalam makanan untuk mencapai efek yang diinginkan tidak dianggap sebagai bahaya bagi kesehatan.
- Reaktivitas dan stabilitas
 - Stabil pada kondisi normal.
 - Tidak tersedia data reaktivitas.
- Informasi toksikologi
Tidak tersedia data toksisitas akut, karsinogenisitas, efek mutagenik dan teratogenik.
- Maltitol banyak digunakan dalam formulasi bentuk sediaan oral. Maltitol merupakan pemanis non-kariogenik (tidak menyebabkan karies gigi), kira-kira semanis sukrosa (gula tebu), digunakan sebagai

pengencer untuk berbagai sediaan oral, granulasi basah, dan penyalut.

6. Turunan Minyak Kastor Polioksietilen

- Turunan minyak kastor polioksietilen digunakan dalam berbagai formulasi sediaan farmasi oral, topikal, dan parenteral.
- Uji toksisitas akut dan kronis pada hewan menunjukkan turunan minyak kastor polioksietilen tidak beracun dan tidak mengiritasi.
- Terdapat laporan tentang perubahan kardiovaskular dan nefrotoksitas pada berbagai spesies hewan. Beberapa reaksi anafilaksis yang serius, kardiotoxikitas, nefrotoksitas, neurotoksisitas, dan toksisitas paru juga telah diamati pada manusia dan hewan setelah pemberian secara parenteral formulasi yang mengandung turunan minyak kastor polioksietilen, namun mekanisme kerjanya tidak diketahui.
- Reaktivitas dan stabilitas
 - Stabil dalam kondisi penyimpanan yang dianjurkan
 - Tidak tersedia data reaktivitas
- Informasi toksikologi
Tidak tersedia data toksisitas akut, karsinogenisitas, efek mutagenik dan teratogenik.

7. Turunan Minyak Kastor Polioksietilen

- Turunan minyak kastor polioksietilen digunakan sebagai zat pengemulsi (penstabil campuran minyak dan air) dan pelarut, terutama untuk sediaan cair yang mengandung minyak atsiri, vitamin yang larut dalam lemak, dan zat tidak larut air lainnya.

IV. PENETAPAN PERSYARATAN CEMARAN DALAM PRODUK AKHIR

1. Pendahuluan

- Penggunaan dietilen glikol dan etilen glikol pada sediaan farmasi tidak diperbolehkan karena efek toksik yang dapat ditimbulkan. Sebagaimana diketahui bahwa parasetamol dan beberapa bahan aktif obat batuk sulit larut dalam air, oleh karenanya di dalam formulasinya digunakan kosolven (zat pembantu) untuk meningkatkan kelarutan bahan aktif tersebut.
- Beberapa kosolven yang umumnya digunakan dalam sediaan sirup adalah gliserin, propilen glikol, polietilen glikol, dan etanol. Penggunaan kosolven tersebut dibatasi konsentrasinya pada sediaan farmasi karena sifatnya yang dapat menimbulkan efek toksik jika kadarnya melebihi batas yang diperbolehkan.

2. Pembahasan

Beberapa regulasi yang mengatur pembatasan kadar etilen glikol dan dietilen glikol dalam obat, yaitu:

- a. Pada monografi gliserin dan propilen glikol di FI edisi VI dan USP tahun 2022, terdapat persyaratan uji batas dietilen glikol dan etilen glikol pada bagian uji identifikasi. Uji identifikasi gliserin dan propilen glikol dengan menggunakan alat Spektroskopi Inframerah tidak dapat

mendeteksi keberadaan kontaminan (zat pengotor) etilen glikol maupun dietilen glikol. Oleh karenanya, diperlukan uji identifikasi tambahan dengan menggunakan metode Kromatografi gas untuk mendeteksi etilen glikol dan dietilen glikol dalam jumlah kecil pada bahan baku gliserin dan propilen glikol. Pada monografi (daftar yang berisikan informasi spesifikasi dan persyaratan suatu zat) bahan baku propilen glikol dan gliserin, persyaratan untuk kadar dietilen glikol dan etilen glikol untuk **masing-masing tidak lebih dari 0,10%**.

- b. Pada monografi polietilen glikol di FI edisi VI dan USP tahun 2022, terdapat persyaratan uji batas etilen glikol dan dietilen glikol pada bagian uji identifikasi, yaitu tidak lebih dari **0,25%** (untuk polietilen glikol yang memiliki berat molekul 450 – 1000) dengan pengujian menggunakan metode kolorimetri. Sedangkan kriteria keberterimaan etilen glikol dan dietilen glikol untuk polietilen glikol yang mempunyai berat molekul < 450 adalah tidak lebih dari 0,25% dengan pengujian menggunakan metode kromatografi gas.
- c. Pada monografi sorbitol solution di USP tahun 2022, di bagian uji identifikasi, terdapat persyaratan uji batas dietilen glikol dan etilen glikol. Pada monografi bahan baku sorbitol solution, persyaratan untuk dietilen glikol dan etilen glikol **masing-masing tidak lebih dari 0,10%**.

Pada *ICH Guideline Q3C (R8) on impurities: guideline for residual solvent*, maupun pada *General Chapter <467> Residual Solvents* etilen glikol termasuk pada kategori 2, yaitu pelarut yang jumlahnya harus dibatasi. Pelarut pada kategori 2 yaitu pelarut yang bersifat non-genotoksik karsinogenik, namun dapat menyebabkan toksisitas ireversibel, seperti neurotoksisitas atau teratogenik. Pada ICH dan USP, ***Permitted Daily Exposure (PDE) etilen glikol adalah 6,2 mg/hari***, dengan batas konsentrasi 620 ppm. Penentuan sisa pelarut (etilen glikol) hendaknya dilakukan pada bahan baku obat, eksipien, dan produk jadi.

- d. *FDA Guidance for Industry: Testing of Glycerin for Diethylene Glycol* yang terbit pada tahun 2007 memberikan rekomendasi yang dapat membantu industri farmasi, pengemas, pemasok gliserin, dan apoteker yang terlibat dalam pembuatan obat, untuk dapat menghindari penggunaan gliserin yang terkontaminasi DEG dan mencegah kejadian keracunan akibat penggunaan DEG.
- e. Pada *USP General Chapter <469> Ethylene Glycol, Diethylene Glycol, and Triethylene Glycol in Ethoxilated Substances* tahun 2022 dinyatakan bahwa produk teretoksilasi dapat mengandung residu etilen glikol, dietilen glikol, dan trietilen glikol yang terbentuk selama proses produksi bahan. Lampiran <469> digunakan sebagai panduan untuk menentukan konsentrasi residu

etilen glikol, dietilen glikol, dan trietilen glikol dengan metode Kromatografi Gas pada produk ethoxylated, yaitu:

- Polietilen glikol 200
- Polietilen glikol 300
- Polietilen glikol 400
- Polietilen glikol 600
- Polietilen glikol 1000
- Polisorbat 20
- Polisorbat 40
- Polisorbat 60
- Polisorbat 80
- Polietilen glikol monometil eter 350
- Polietilen glikol monometil eter 550
- Polyoxyl 35 castor oil
- Polyoxyl 15 hydroxystearate
- Polyoxyl 20 cetostearyl ether
- Polyoxyl 8 stearate
- Octoxynol 9
- Nonoxynol 9

f. Berdasarkan *European Food Safety Authority* (EFSA), metabolit Ethylene Glycol dan Diethylene Glycol, yaitu Oxalic Acid bersifat nefrotoksik, sehingga terdapat ketentuan batas *Tolerable Daily Intake* (TDI) untuk EG dan DEG individual maupun kombinasi adalah **0,5 mg/kg BB/hari** dari semua sumber.

- Untuk dapat menentukan nilai batas keamanan asupan EG/DEG menggunakan pendekatan nilai TDI, maka harus ditentukan nilai EG dan DEG pada berbagai sediaan obat, dalam hal ini adalah sediaan sirup yang mengandung pelarut yang ditentukan

batas EG/DEG nya, kemudian dikonversikan dengan penggunaan sirop tersebut dalam sehari.

- Dari data yang diperoleh dan menggunakan nilai TDI 0,5 mg/kg BB/hari serta diasumsikan bahwa BB anak pada kisaran 20 – 25 kg/hari, dapat dihitung persentase paparan EG dan DEG dan perkiraan karakteristik risikonya pada anak.
- Berikut merupakan contoh simulasi perhitungan batas keamanan EG dan DEG dalam sediaan yang mengandung propilen glikol, dan dengan asumsi berat badan anak adalah 20 kg, batas maksimum EG dan DEG dalam propilen glikol sesuai monografi adalah 2000 ppm (0,2%), aturan pakai obat menggunakan nilai asupan maksimum yaitu 15-20 mL, 3-4 x sehari (yaitu 0,08 L) dan batas nilai TDI EG dan DEG berdasarkan EFSA yaitu 0,5 mg/kg berat badan/hari.

3. Perhitungan:

- Diketahui kadar propilen glikol dalam formula adalah 200 mg per 5 mL, maka kadar propilen glikol dalam % adalah $200 \text{ mg}/1000/5 \text{ ml}/100 \text{ ml} = 4\%$.
- Kadar EG dan DEG dalam formula (ppm) adalah dengan cara membagi kadar propilen glikol dalam formula (%) dengan batas maksimum EG dan DEG dalam propilen glikol (ppm) dikalikan dengan 100 sehingga:

$$(4/100) \times 2000 \text{ ppm} = 80 \text{ ppm} = 80 \text{ mg/L}$$

- Asupan harian EG dan DEG dihitung dengan cara mengalikan kadar EG dan DEG dalam formula dengan konsumsi harian produk sehingga:

$$(80 \text{ mg/L} \times 0,08 \text{ L}) = 6,4 \text{ mg/orang/hari}$$

- Untuk anak dengan berat badan 20 kg, maka akan menghasilkan asupan harian

$$= 6,4 \text{ mg/orang/hari} / 20 \text{ kg} = 0,32 \text{ mg/kg berat badan/hari}$$

$$\% \text{ TDI} = 0,32 \text{ mg/kg berat badan/hari} / 0,5 \text{ mg/kg berat badan/hari} \times 100 = 64\%$$

- Berdasarkan hasil tersebut, terhadap TDI dapat dinilai bahwa obat tersebut masih aman. Namun, harus mempertimbangkan kemungkinan asupan EG dan DEG dari sumber lain, seperti makanan olahan yang menggunakan BTP yang juga kemungkinan mengandung cemaran EG/DEG, cemaran dalam air atau penggunaan obat lain yang mengandung pelarut yang dibatasi nilai EG dan DEG nya.

V. KESIMPULAN

Berdasarkan penjelasan yang telah dipaparkan dalam buku ini, maka dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut:

- EG/DEG merupakan senyawa toksik yang apabila tertelan dapat mengakibatkan toksisitas pada organ antara lain gangguan ginjal akut hingga kematian.
- Toksisitas EG dan DEG disebabkan oleh hasil metabolismenya di dalam tubuh menjadi metabolit toksik, antara lain asam glikolat dan asam oksalat.
- Metode analisis yang memadai untuk mendeteksi metabolit toksik sangat penting untuk menyediakan informasi dalam menunjang diagnosis dan terapi keracunan EG dan DEG.
- Antidotum yang digunakan untuk pengobatan kedua keracunan EG dan DEG adalah dengan penggunaan Fomepizole dan Etanol untuk mencegah metabolisme EG dan DEG menjadi metabolit toksiknya. Fomepizole lebih dipilih dibandingkan etanol karena lebih aman, farmakokinetiknya dapat diprediksi, dan terbukti efektivitasnya.
- EG dan DEG termasuk pelarut kelas 2, yang harus dibatasi penggunaannya dalam sediaan farmasi karena toksisitasnya. *Permitted Daily Exposure (PDE)* dibatasi hingga 0,1 mg/hari atau setara dengan 10 ppm.
- Berdasarkan *ICH Guideline Q3C (R8) on impurities: guideline for residual solvent*, dan *USP General Chapter <467>*

Residual Solvents, nilai *Permitted Daily Exposure (PDE)* etilen glikol adalah 6,2 mg/hari, dengan batas konsentrasi 620 ppm.

- Berdasarkan European Food Safety Authority (EFSA), metabolit Etilen Glikol dan Dietilen Glikol, yaitu Asam Oksalat bersifat nefrotoksik, sehingga terdapat ketentuan batas *Tolerable Daily Intake (TDI)* untuk EG dan DEG individual maupun kombinasi adalah 0,5 mg/kg BB/hari dari semua sumber asupan.

DAFTAR PUSTAKA

- Anderson IB. *Ethylene Glycol and Other Glycols*. In: Olson KR, Anderson IB, Benowitz NL, Blanc PD, Clark RF, Kearney TE, Kim-Katz SY, Wu AB. eds. *Poisoning & Drug Overdose*, 7e. McGraw Hill; 2017, P238.
- CDC. *Ethylene Glycol and Propylene Glycol Toxicity*. <https://www.atsdr.cdc.gov>.
https://www.atsdr.cdc.gov/csem/ethylene-propylene-glycol/regulations_guidelines.html
- CDC. *Ethylene Glycol: Systemic Agent*. www.cd.gov.
<https://www.cdc.gov/niosh/ershdb/emergencypresponsecard29750031.html#:~:text=DESCRIPTION%3A%20Ethylene%20glycol%20is%20a,also%20be%20a%20pharmaceutical%20vehicle>.
- European Medicines Agency. *ICH Guideline Q3C (R8) on impurities: guideline for residual solvent*. www.ema.europa.eu.
<https://www.ema.europa.eu/en/ich-q3c-r8-residual-solvents-scientific-guideline>
- Hess, Robert et al. *Ethylene glycol: an estimate of tolerable levels of exposure based on a review of animal and human data*. National Library of Medicine, PubMed (2004) Dec;78(12):671-80
- Schep, Leo et al. *Diethylene glycol poisoning*. National Library of Medicine, PubMed (2009) Jul;47(6):525-35.
- Rowe, Raymond et al. London. *Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth Edition*. Pharmaceutical Press, 2009

TIM EDITOR

1. Norita Kesuma, S.Si, Apt, M.Sc.
2. Novi Haryanti, S.Farm, Apt.,M.Farm
3. Hetty Rieskaliana, S.Si, Apt
4. dr. I.G.A. Ayu Putu Sri Darmayani
5. Dra. Hariati Wiratningrum, Apt, M.Si
6. Annisa Kamil, S.Farm, Apt
7. Liska Ramdanawati, M.Si
8. Shinta Ayu Nurfaradilla, S.Farm, Apt.
9. Reni Tania, S.Farm, Apt
10. Vina Angerina Panjaitan, S.Si
11. Yuly Proboningrum, S.Farm, Apt
12. Meysa Intan Permatasari, S.Farm, Apt



Badan POM
Jl. Percetakan Negara 23
Jakarta Pusat 10560

☎ 021 4244691

@ halobpom@pom.go.id

🌐 www.pom.go.id

🐦 @bpom_ri

📘 BPOM RI

ISBN 978-602-415-119-5 (no.jil.lengkap PDF)



ISBN 978-602-415-120-1 (jil.1 PDF)

