



# **PEDOMAN MITIGASI RISIKO**

## **CEMARAN ETILEN GLIKOL (EG) DAN DIETILEN GLIKOL (DEG) DALAM OBAT TRADISIONAL, SUPLEMEN KESEHATAN DAN OBAT KUASI**

### **BUKU 1**

DEPUTI BIDANG PENGAWASAN OBAT TRADISIONAL,  
SUPLEMEN KESEHATAN DAN KOSMETIK,  
BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN

2023

**PEDOMAN MITIGASI RISIKO CEMARAN ETILEN GLIKOL (EG) DAN DIETILEN  
GLIKOL (DEG) DALAM OBAT TRADISIONAL, SUPLEMEN KESEHATAN,  
DAN OBAT KUASI**

**BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN  
FEBRUARI 2023**

## KATA SAMBUTAN

Dengan mengucapkan syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa dan atas karunia-Nya, penyusunan Pedoman Mitigasi Risiko Cemar Etilen Glikol (EG) dan Dietilen Glikol (DEG) dalam Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan, dan Obat Kuasi dapat diterbitkan.

Sebagaimana kita ketahui, telah terjadi kasus gangguan ginjal akut di Gambia dan penyebabnya diduga kuat adalah residu EG dan DEG yang melebihi batas dalam pelarut obat yang digunakan. Hal ini membuat WHO mengeluarkan pernyataan tentang kewaspadaan terhadap peredaran obat substandar yang mengandung EG dan DEG melebihi batas di Gambia. Sejalan dengan temuan tersebut, sejak akhir Agustus 2022 hingga Oktober 2022 di Indonesia terjadi pula peningkatan kasus Gangguan Ginjal Akut Progresif Atipikal (GGAPA) pada anak balita yang diduga mengkonsumsi sirup obat yang mengandung senyawa EG dan DEG.


Maraknya kasus gagal ginjal akut pada anak dan balita yang diduga karena adanya cemaran EG dan DEG pada obat sirup, menjadi perhatian khusus bagi masyarakat Indonesia. Pelaku usaha bertanggung jawab terhadap produk yang dihasilkan agar memenuhi persyaratan keamanan dan mutu, termasuk didalamnya pencegahan terhadap cemaran EG dan DEG sesuai persyaratan. Badan POM selaku Pengawas Obat dan Makanan berperan untuk memastikan pencegahan kandungan cemaran EG dan DEG agar tidak melebihi batas ambang cemaran yang telah ditentukan.

Mengantisipasi kemungkinan terulangnya kasus sejenis, maka diperlukan suatu pedoman guna memitigasi risiko dari cemaran-cemaran bahan tambahan yang digunakan pada obat tradisional, suplemen kesehatan, dan obat kuasi yang melebihi batas yang dipersyaratkan. Sebagai langkah awal, diterbitkan Pedoman Mitigasi Risiko Cemar Etilen Glikol (EG) dan Dietilen Glikol (DEG) dalam Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan, dan Obat Kuasi sebagai Buku 1, yang nantinya diikuti dengan Buku 2 pedoman mitigasi risiko dan seterusnya untuk cemaran yang lain. Pedoman ini disusun untuk pengawas, pelaku usaha dan pemasok bahan baku agar dapat melakukan mitigasi risiko sehingga dapat meminimalkan risiko keberadaan senyawa-senyawa tersebut dalam obat tradisional, suplemen kesehatan, dan obat kuasi.

Dengan terbitnya Pedoman Mitigasi Risiko Cemar Etilen Glikol (EG) dan Dietilen Glikol (DEG) dalam Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan, dan Obat Kuasi akan sangat membantu pengawas, pelaku usaha dan pemasok bahan baku dalam melakukan pengendalian dan pengawasan terhadap cemaran EG dan DEG. Saya menyampaikan penghargaan dan terima kasih kepada semua pihak yang telah berperan aktif dalam penyusunan pedoman ini.

Jakarta, Februari 2023

Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan



Dr. Penny K. Lukito, MCP

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kami panjatkan kehadiran Allah SWT atas berkat karunia-Nya, Pedoman Mitigasi Risiko Cemaran Etilen Glikol (EG) dan Dietilen Glikol (DEG) dalam Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan, dan Obat Kuasi telah terbit.

EG dan DEG merupakan cemaran yang tidak dapat dihindari dalam pelarut seperti polietilen glikol (PEG), propilen glikol (PG), larutan sorbitol, gliserin/glisserol, dan larutan maltitol yang banyak digunakan pada obat tradisional, suplemen kesehatan, dan obat kuasi. Meskipun demikian, terdapat batasan maksimum yang ditetapkan untuk cemaran tersebut.

Selaras dengan tujuan tersebut, Kedeputian Bidang Pengawasan Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan, dan Kosmetik menyusun Pedoman Mitigasi Risiko Cemaran EG dan DEG dalam Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan, dan Obat Kuasi, sebagai panduan yang dapat diterapkan oleh pelaku usaha, pemasok bahan baku dan petugas Badan POM. Panduan ini memuat kajian risiko termasuk di dalamnya karakteristik bahan, profil keamanan, potensi sumber kontaminasi dan risiko paparan. Terkait manajemen risiko memuat tinjauan regulasi dan mitigasi risikonya.

Kepada tim penyusun dan semua pihak yang telah terlibat dalam penyusunan buku ini, kami sampaikan terima kasih atas kontribusi yang telah diberikan. Diharapkan buku ini dapat meningkatkan kewaspadaan pelaku usaha, pemasok bahan baku dan petugas Badan POM dalam memastikan keamanan obat tradisional, suplemen kesehatan, dan obat kuasi yang beredar di Indonesia.

Jakarta, Februari 2023  
Deputi Bidang Pengawasan Obat Tradisional,  
Suplemen Kesehatan dan Kosmetik



Dra. Reri Indriani, Apt., M.Si

## TIM PENYUSUN

- A. Pengarah : Dr. Penny K. Lukito, MCP
- B. Penanggung Jawab : Dra. Reri Indriani, Apt, M.Si.
- C. Ketua : Dra. Mayagustina Andarini, Apt., M.Sc.
- D. Sekretaris : 1. drh. Rachmi Setyorini, M.K.M.  
2. Dra. Dwiana Andayani, Apt.  
3. Irwan, S.Si., Apt., M.K.M  
4. Dr. Ria Christine Siagian, S.Si, Apt, M.Sc
- E. Anggota : 1. Erni Rahmawati, S.Si., Apt, M.Biomed, Ph.D.  
2. Efizal, S.Si, Apt, M.Si.  
3. Wijasih, SF, Apt, M.Si.  
4. Dra. Yurita Amarya Sariwating, Apt., M.K.M.  
5. Dra. Kristiana Haryati, Apt., M.K.M  
6. Imelda Ester Riana P, ST, M.K.M  
7. Better Ridder, S.Si., Apt., M.Bus  
8. Dewi Kurniasari, SF, M. Farm., Apt.  
9. Lies Sugiarti, S.Si, Apt, M.Biomed.  
10. Masruroh, S. Si, Apt, M.K.M.  
11. Anto Sujono, SF, Apt, M.Sc  
12. Dewi Febriana Nugrahani P, S.Farm, Apt  
13. Putu Eka Sukarya Diantari, S.Farm, Apt  
14. Citra Gusti Lestari, S.Si, Apt  
15. Elpina Yunisa, S.Farm, Apt  
16. Ni Wayan Satriani, S,Farm, Apt  
17. Tiffany Sasmita, S.K.M
- D. Tim Ahli : 1. Prof. Dr.rer.nat. apt. R. Emran Kartasasmita, M.Si.  
2. Prof. Dr. Ir. Dedi Fardiaz, M.Sc.  
3. Dra. Sri Sayekti Sulisdiarto, Apt  
4. Dra. Widiastuti Adiputra, Apt

## DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	i
TIM PENYUSUN .....	ii
DAFTAR ISI .....	iii
DAFTAR GAMBAR .....	iv
DAFTAR TABEL .....	v
BAB I. PENDAHULUAN .....	6
1.1. Latar Belakang .....	6
1.2. Tujuan .....	7
1.2.1. Tujuan Umum.....	7
1.2.2. Tujuan Khusus .....	7
1.3. Ruang Lingkup .....	7
BAB II. KAJIAN RISIKO .....	8
2.1. Sumber Kontaminasi Bahaya.....	8
2.1.1 Karakteristik Fisikokimia Etilen Glikol (EG) .....	8
2.1.2 Karakteristik Fisikokimia Dietilen Glikol (DEG).....	8
2.1.3 Sebagai cemaran dalam bahan tambahan .....	10
2.1.4 Risiko Pemalsuan Label sebagai Bahan Tambahan ( <i>Adulterants</i> ) .....	12
2.2. Identifikasi Bahaya Senyawa EG dan DEG .....	12
2.3. Karakteristik Sifat Bahaya Senyawa EG dan DEG .....	13
2.3.1. Pada Sediaan Oral.....	14
2.3.2. Pada Sediaan Topikal .....	17
BAB III. MANAJEMEN RISIKO .....	19
3.1. Manajemen Risiko dengan Regulasi.....	19
3.2. Mitigasi Risiko .....	22
3.2.1. Mitigasi Risiko terhadap keamanan produk.....	22
3.2.2. Mitigasi risiko terhadap penerapan cara pembuatan yang baik untuk produsen bahan baku.....	23
3.2.3. Penerapan mitigasi risiko untuk Obat Tradisional dan Suplemen Kesehatan (bentuk sediaan Cairan Obat Dalam/Cairan Oral/Kapsul Lunak). .....	23
3.2.4. Mitigasi Risiko Spesifik Lainnya .....	29
BAB IV. PENUTUP.....	30
DAFTAR PUSTAKA .....	31
Lampiran 1. Persyaratan Keamanan dan Mutu Pre-Market dan Penilaian Mandiri pada Post-Market Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan, dan Obat Kuasi.....	34

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Reaksi metabolisme EG di hati .....	15
Gambar 2 Metabolisme DEG menjadi asam 2-hidroksietoksi asetat (Schep et al., 2009) .....	17

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Profil senyawa dan karakteristik fisikokimia dari EG .....	8
Tabel 2. Profil senyawa dan karakteristik fisikokimia DEG .....	9
Tabel 3. Regulasi beberapa negara tentang cemaran EG dan DEG dalam produk untuk penggunaan oral.....	19



## BAB I. PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Etilen glikol (EG) merupakan senyawa berwujud cairan bening, tidak berwarna, tidak berbau dan berasa manis. Sedangkan dietilen glikol (DEG) merupakan senyawa turunan dari EG. Kedua senyawa ini lazim digunakan dalam berbagai industri seperti industri tekstil dan sintesis kimia, dan berfungsi sebagai pelarut, antibeku, penghilang es, dan lain-lain.

EG dan DEG merupakan senyawa toksik yang dapat menyebabkan keracunan fatal dan mengakibatkan kematian. Dosis toksik pada manusia untuk EG (larutan pekat 95%) sebesar 1-2 mL/kg BB, atau 1.500 mg/kg BB [1], sedangkan DEG 1,4 g/kg BB [2]. Berdasarkan Standar Internasional kedua bahan ini dilarang ditambahkan ke dalam produk obat dan makanan termasuk di dalamnya produk obat tradisional, suplemen kesehatan, dan obat kuasi. Namun, keberadaan EG dan DEG dalam produk sirup dimungkinkan terdeteksi keberadaannya sebagai cemaran (impurities), yang berasal dari penggunaan bahan tambahan polietilen glikol (PEG), propilen glikol (PG), larutan sorbitol, gliserin/glisierol, dan larutan maltitol. PG dan PEG digunakan sebagai pembawa yang berfungsi untuk meningkatkan kelarutan bahan aktif dalam produk yang mempunyai sifat tidak mudah larut dalam air. Sedangkan larutan sorbitol umumnya digunakan sebagai pemanis, dan gliserin/glisierol sebagai penstabil, pengental, humektan dan pengemulsi.

Sudah dilaporkan intoksikasi di beberapa negara akibat cemaran EG dan DEG hingga menyebabkan kematian. Laporan kejadian luar biasa terbaru pada tahun 2022, terjadi kematian bayi dan anak balita di Gambia karena *Acute Kidney Injury/Damage* diduga disebabkan oleh cemaran EG dan DEG pada empat merek obat sirup. Sehubungan dengan hal tersebut, WHO pada tanggal 5 Oktober 2022, merilis informasi *Medical Product Alert No. 6/2022* tentang *Substandard (contaminated) paediatric medicines identified in WHO region of Africa* meminta pemangku kebijakan di masing-masing negara untuk meningkatkan kewaspadaan terhadap peredaran empat obat substandar karena mengandung EG dan DEG melebihi batas, meningkatkan surveilans dan pengawasan rantai peredaran produk, mendeteksi dan menarik produk yang tidak sesuai ketentuan dari peredaran untuk mencegah risiko kepada masyarakat. [3]

Di Indonesia, terdapat kenaikan kasus Gangguan Ginjal Akut Progresif Atipikal/*Acute Kidney Injury* (AKI) sejak akhir Agustus 2022 hingga Oktober 2022, dimana terjadi lebih dari 206 kasus telah dilaporkan dengan tingkat kematian mencapai 65%. Kejadian ini diduga karena mengkonsumsi obat yang mengandung senyawa EG dan DEG.

Sebagai langkah kehati-hatian, Badan POM telah menyusun pedoman untuk meminimalkan risiko keberadaan cemaran EG dan DEG ini pada obat tradisional, suplemen kesehatan, dan obat kuasi. Pedoman ini sebagai pemastian kembali mitigasi risiko cemaran dalam obat tradisional, suplemen kesehatan, dan obat kuasi. Pedoman ini disusun dengan menggunakan prinsip analisis risiko sesuai *Codex Alimentarius Commission Guideline* (CAC/GL 62-2007), yang terdiri dari proses yang terintegrasi antara kajian risiko, manajemen risiko dan komunikasi risiko. Manajemen risiko terkait regulasi yang berlaku serta langkah-langkah mitigasi risiko. Diharapkan, pedoman mitigasi risiko ini, juga berfungsi sebagai sarana komunikasi risiko bagi berbagai pihak terkait, yaitu Badan POM selaku pengawas, pelaku usaha, dan masyarakat, untuk bersama-sama melakukan pengawasan keamanan produk obat tradisional, suplemen kesehatan, dan obat kuasi.

## **1.2. Tujuan**

### **1.2.1. Tujuan Umum**

Pedoman ini disusun sebagai panduan untuk mencegah cemaran EG dan DEG melebihi batas ambang yang telah ditentukan pada bahan baku dan produk Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan, dan Obat Kuasi.

### **1.2.2. Tujuan Khusus**

- a. Memberikan informasi kepada pelaku usaha dan pemasok bahan baku mengenai cemaran EG dan DEG serta risikonya dalam produk Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan, dan Obat Kuasi beserta langkah-langkah pengendalian cemaran tersebut.
- b. Sebagai acuan BPOM dalam menetapkan kebijakan, menyusun prosedur dan pelaksanaan pengawasan *pre-market* dan *post-market* Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan, dan Obat Kuasi.
- c. Sebagai acuan dalam melakukan pendampingan dan pembinaan pelaku usaha baik industri atau Usaha Mikro, Kecil, dan Menengah (UMKM) Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan, dan Obat Kuasi.

## **1.3. Ruang Lingkup**

Mitigasi risiko cemaran EG dan DEG dalam bahan baku dan produk jadi Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan, dan Obat Kuasi dalam melaksanakan manajemen risiko mutu.

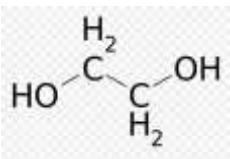
## BAB II. KAJIAN RISIKO

### 2.1. Sumber Kontaminasi Bahaya

#### 2.1.1 Karakteristik Fisikokimia Etilen Glikol (EG)

EG atau *1,2-Ethandiol* merupakan senyawa berbentuk cairan yang bening, tidak berwarna, tidak berbau dan rasanya manis.

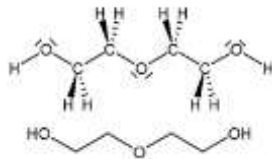
Tabel 1. Profil senyawa dan karakteristik fisikokimia dari EG [4]

Rumus molekul	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub>
Berat molekul	62,07 g/mol
CAS No.	107-21-1
Nama lain	<i>1,2 Ethandiol; 1,2-Ethandiol; 2 Hydroxyethanol; 2-Hydroxyethanol; Ethylene Glycol; Glycol, Ethylene; Glycol, Monoethylene; Monoethylene Glycol</i>
Struktur molekul	
Wujud	Cair
Bau	Tidak berbau
Warna	Tidak berwarna
Titik didih	197,6 °C
Titik nyala	111 °C
Densitas	1,1155 kg/L pada 20 °C
Sifat kimia	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mudah larut dalam air, alkohol, glikol eter dan aseton</li><li>• Merupakan cairan higroskopis</li><li>• Menurunkan titik beku jika direaksikan dengan air</li></ul>

#### 2.1.2 Karakteristik Fisikokimia Dietilen Glikol (DEG)

DEG atau 2-(2-Hydroxyethoxy)ethanol merupakan cairan yang bening, tidak berwarna, tidak berbau, kental dan berasa manis dengan rumus kimia C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>.

Tabel 2. Profil senyawa dan karakteristik fisikokimia DEG [5]

Rumus molekul	C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub>
Berat molekul	106,12 g/mol
CAS No.	111-46-6
Nama lain	<i>DIETHYLENEGLYCOL, 111-46-6, 2,2'-Oxydiethanol, Diglycol, 2,2'-Oxybisethanol, 2-(2-Hydroxyethoxy) ethanol, Diethylenglykol, 2-Hydroxyethyl ether, Digol, Bis(2-hydroxyethyl) ether, Glycol ether, Digenos, Dicol, Brecolane ndg, DI(HYDROXYETHYL)ETHER, Ethylene diglycol, 2,2'-Oxyethanol, Diethyleneglycol, 1,5-Dihydroxy-3-oxapentane, TL4N, 3-Oxapentane-1,5-diol, Dihydroxydiethyl ether, 2,2'-Oxydiethanol, Bis(beta-hydroxyethyl) ether, Deactivator E, Dissolvant APV, DEG</i> ( <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/DI_Hydroxyethyl_ether#section=Depositor-Supplied-Synonyms">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/DI_Hydroxyethyl_ether#section=Depositor-Supplied-Synonyms</a> )
Struktur molekul	
Wujud	cairan tidak berwarna
Bau	tidak ada bau
pH	6-8 diukur pada kondisi 200 g/L; T 20 °C
Titik beku	-10 °C
Titik didih	245 °C
Titik nyala	138 °C
Batas ledak	batas atas 37% (V); batas bawah 1,7% (V)

### 2.1.3 Sebagai cemaran dalam bahan tambahan pada Obat Tradisional, Obat Kuasi dan Suplemen Kesehatan

#### 1) Polietilen Glikol (PEG)

- i. Berdasarkan FI VI tahun 2020, USP 43 NF 38 tahun 2022, dalam PEG dapat terkandung cemaran EG dan DEG. PEG masih diperbolehkan digunakan dengan batas cemaran EG dan DEG, sebagai berikut:
  - PEG dengan bobot molekul < 450: tidak lebih dari 0.25% total EG dan DEG
  - PEG dengan bobot molekul 450-1000: tidak lebih dari 0.25% total EG dan DEG
- ii. PEG adalah suatu polimer tambahan dari etilen oksida dan air, dinyatakan dengan rumus:  $H(OCH_2CH_2)_nOH$ . n adalah jumlah rata-rata gugus oksietilen.
- iii. PEG disintesis dengan memolimerisasi etilen oksida, dimana etilen oksida bereaksi dengan air, EG, DEG atau trietilen glikol dengan adanya katalis natrium atau kalium hidroksida untuk membentuk poli (etilen glikol). [6]
- iv. Mengacu pada *ASEAN Guiding Principles for the Use of Additives and Excipients in Traditional Medicines and Health Supplements* dan PerBPOM 32/2019 tentang Persyaratan Keamanan dan Mutu Obat Tradisional serta PerBPOM 17/2019 tentang Persyaratan Mutu Suplemen Kesehatan, penggunaan PEG dalam produk Obat Tradisional dan Suplemen Kesehatan diatur dengan batasan penggunaan sebagai ekscipien yaitu 70.000 mg/kg produk.
- v. PEG dianggap aman oleh *United State-Food Drug Administration (US-FDA)*, namun tergantung pada rute sintetik yang digunakan selama proses polimerisasi, cemaran seperti etilen oksida, 1,4-dioksan, EG dan DEG secara umum ditemui. [7] [8]

#### 2) Propilen Glikol (PG)

- i. Berdasarkan FI VI tahun 2020 dan USP 43 NF 38 tahun 2022, dalam PG dapat terkandung cemaran EG dan DEG. PG masih diperbolehkan digunakan dengan batas cemaran EG dan DEG masing-masing tidak lebih dari 0,1%.
- ii. PG (1,2-propanediol) dan EG memiliki sifat dan kegunaan fisik yang serupa. Struktur kimianya berbeda hanya pada satu gugus metil, pada EG:  $HOCH_2CH_2OH$  dan PG:  $CH_3CH[OH]CH_2OH$ .
- iii. EG adalah penyebab potensial toksisitas akut pada manusia. Sebaliknya, PG adalah bahan tambahan untuk makanan dan obat-obatan dan telah mendapat status "*Generally Recognized s Safe (GRAS)*" dan telah digunakan sebagai bahan tambahan pangan di Eropa dan termasuk dalam *FDA Inactive Ingredients Database*. [6]
- iv. PG digunakan sebagai humektan, plasticizer; penstabil, pengawet, pelarut atau kosolven yang dapat bercampur dengan air. [9]
- v. PG dimetabolisme menjadi senyawa yang merupakan konstituen normal dari siklus asam sitrat.
- vi. Sebagian besar kasus toksisitas PG yang dilaporkan berasal dari PG yang digunakan sebagai pengencer untuk pemberian benzodiazepin intravena. [10]

### 3) Gliserin/Gliserol

- i. Berdasarkan FI VI tahun 2020 dan USP 43 NF 38 tahun 2022, dalam gliserin/gliserol dapat terkandung cemaran EG dan DEG. Gliserin masih diperbolehkan digunakan dengan batas cemaran EG dan DEG masing-masing tidak lebih dari 0,1%.
- ii. Gliserin/gliserol (Propane-1,2,3-triol) digunakan dalam berbagai macam formulasi farmasi dan kosmetik sebagai humektan, emolien, pelarut dan kosolven. Dalam larutan oral, gliserin digunakan sebagai pelarut, pemanis, pengawet, dan zat peningkat viskositas, serta pengental. [9]

### 4) Larutan Sorbitol

- i. Berdasarkan FI VI tahun 2020 dan USP 43 NF 38 tahun 2022, dalam larutan sorbitol dapat terkandung cemaran EG dan DEG. Larutan sorbitol masih diperbolehkan digunakan dengan batas cemaran EG dan DEG masing-masing tidak lebih dari 0,1%.
- ii. Sorbitol digunakan secara luas sebagai eksipien dalam formulasi sediaan farmasi, kosmetik dan makanan, sebagai humektan, *plasticizer*, pelarut sediaan oral, penstabil, pemanis, pengental dan mencegah pengkristalisasi disekitar tutup botol (*cap locking*) pada sediaan sirup dan eliksir. [9]
- iii. Telah mendapatkan status GRAS dan telah digunakan sebagai bahan tambahan pangan di Eropa dan termasuk dalam FDA *Inactive Ingredients Database*. [9]

### 5) Larutan Maltitol

- i. Berdasarkan FI VI Suplemen II tahun 2023, di dalam larutan maltitol dapat terkandung cemaran EG dan DEG. Larutan maltitol masih diperbolehkan digunakan dengan batas cemaran EG dan DEG masing-masing tidak lebih dari 0,1%. [10]
- ii. Maltitol digunakan secara luas di industri farmasi dalam pembuatan sediaan oral sebagai pemanis, pelarut, granulasi basah, dan penyalut. [9]
- iii. Telah mendapatkan status GRAS dan telah digunakan sebagai bahan tambahan pangan di Eropa dan termasuk dalam FDA *Inactive Ingredients Database*. [9]

### 6) Turunan PEG/PG/Gliserol [11][12]

- i. PEG dan turunannya tidak memiliki entitas kimia yang pasti, merupakan campuran senyawa yang memiliki panjang rantai berbeda.
- ii. PEG digunakan secara tunggal atau dalam kombinasi dengan turunannya di mana 2 gugus hidroksil primer terminalnya dapat menghasilkan mono-, di- dan poliester, amina, eter, dan asetal. Selanjutnya, PEG dapat membentuk senyawa dan kompleks tambahan melalui reaksi pada jembatan eternya. [11]
- iii. Secara keseluruhan, turunan PEG dapat mencakup eter PEG (misalnya laureth, ceteth, cetareth, oleth, dan eter PEG dari gliseril kakao), asam lemak PEG (misalnya PEG laurat, dilaurat, stearat, dan distearat), minyak jarak PEG, amina PEG eter (kokamin PEG), propilen glikol PEG, dan turunan lainnya (misalnya, PEG soy sterols dan PEG beeswax).

iv. Banyak jenis PEG bersifat hidrofilik sehingga banyak digunakan sebagai peningkat penetrasi, terutama dalam sediaan dermatologis topikal.

#### 7) Bahan tambahan perisa [13]

- i. Bahan tambahan perisa dapat tersusun dari senyawa perisa dan pelarut pembawa untuk menstabilkan senyawanya.
- ii. Untuk persyaratan pelarut sebagai bahan yang digunakan sebagai pelarut pembawa harus sudah memenuhi *pharmaceutical grade*.
- iii. Perisa digunakan dalam jumlah sedikit maka pada produk akhir peluang untuk menyebabkan risiko kesehatan sangat kecil.
- iv. Pengendalian yang perlu dilakukan adalah pada bahan baku. Untuk bahan tambahan perisa yang sudah dalam bentuk jadi maka harus dipastikan sumber perolehan dan kualitas dari pelarut pembawa yang digunakan.

#### 2.1.4 Risiko Pemalsuan Label sebagai Bahan Tambahan (*Adulterants*)

Bahan tambahan mempunyai porsi yang cukup besar pada sebagian besar produk Obat Tradisional, Obat Kuasi, dan Suplemen Kesehatan. Bahan tambahan ini harus berisiko rendah terhadap ketidakamanan suatu produk. Namun mengacu pada beberapa kasus dari bahan tambahan yang terkontaminasi EG dan DEG hingga terjadinya kematian, menunjukkan bahwa bahan tambahan tidak bisa lagi dianggap berisiko rendah. Bahan tambahan yang diperoleh dari rantai pasokan yang dapat meliputi produsen, distributor, pedagang, agen/broker dan pengemas ulang, memungkinkan terdapat tingkat kontrol yang bervariasi dari tiap lot atau dari pemasok ke pemasok. Dari aspek sumber bahan tambahan, dimungkinkan terjadi pemalsuan label bahan tambahan yang menggunakan EG dan DEG, hal ini dapat menyebabkan risiko bagi kesehatan dan keselamatan konsumen. Oleh karena itu, pengendalian rantai pasokan, antara lain melakukan kualifikasi dan seleksi pemasok, monitoring dan evaluasi kinerja pemasok, melakukan pembelian hanya dari pemasok yang telah disetujui (produsen dan/atau PBF) dan kegiatan distribusi, melakukan pengujian terhadap pemenuhan persyaratan yang tercantum dalam kompendial menjadi sangat penting dan efektif untuk mendeteksi adanya pengoplosan/pemalsuan label EG dan DEG.

#### 2.2. Identifikasi Bahaya Senyawa EG dan DEG

EG memiliki banyak kegunaan, antara lain sebagai antibeku pada sistem pendingin dan pemanas, pada rem hidrolik cairan, dan sebagai pelarut. Namun demikian, senyawa ini memiliki sifat bahaya (efek toksik) terhadap kesehatan. Paparan akut (jangka pendek) pada manusia terhadap EG melalui rute per oral, dapat menyebabkan tiga tahap efek pada kesehatan yaitu depresi sistem saraf pusat (SSP), diikuti oleh efek *cardiopulmonary*, dan kemudian kerusakan ginjal. Pada studi yang lain, dimana setiap individu terpapar EG pada tingkat rendah melalui rute inhalasi selama satu bulan, menunjukkan terjadinya iritasi pada tenggorokan dan saluran pernapasan bagian atas.

Disamping itu, tikus dan mencit yang terpapar EG secara kronis melalui pakan yang dikonsumsi, menunjukkan terjadinya efek toksik pada ginjal dan hati. Demikian pula, beberapa studi pada hewan pengerat yang terpapar melalui rute per oral maupun inhalasi, menunjukkan EG bersifat fetotoksik.

Sebuah studi epidemiologi yang mengobservasi mortalitas karena kanker ginjal, tidak menemukan peningkatan risiko pada pekerja yang terpapar EG. Berdasarkan studi tersebut, *U.S. Environmental Protection Agency* (EPA) tidak mengklasifikasikan EG sebagai karsinogen.

DEG merupakan senyawa turunan dari EG. DEG biasa digunakan sebagai komponen formula antibeku, cairan rem, *lubricants*, penghilang wallpaper, cairan kabut buatan, bahan bakar pemanas, agen pelepasan cetakan, agen pelembut untuk tekstil, produksi plastik, perekat, kertas dan material bahan kemasan. DEG dimetabolisme oleh alkohol dehidrogenase menjadi metabolit toksik, yakni 2-Hydroxyethoxyacetic acid (HEAA) dan Diglycolic acid (DGA). DEG sendiri dapat menyebabkan asidosis metabolik anion gap, nekrosis kortikal yang menyebabkan gagal ginjal permanen dan neurotoksisitas. [14]

### **2.3. Karakteristik Sifat Bahaya Senyawa EG dan DEG**

EPA telah menetapkan *reference dose* (RfD) untuk EG sebesar 2 mg/kgBB/hari berdasarkan toksisitas ginjal pada tikus. RfD merupakan dosis oral maksimum yang dapat diterima dari US EPA untuk zat beracun. US EPA mendefinisikan RfD sebagai paparan oral harian ke populasi manusia (termasuk subkelompok sensitif) tanpa risiko efek merusak yang cukup besar selama hidup. Saat paparan lebih besar dari RfD, maka potensial untuk menimbulkan *adverse health effect* juga meningkat. [15] Namun demikian, belum tersedia nilai RfD untuk DEG.

*European Medicine Agency* (EMA) juga menetapkan *Permitted Daily Exposure* (PDE) untuk EG sebesar 6,2 mg/kgBB/hari dan limit konsentrasi 620 ppm pada produk. PDE mewakili dosis spesifik suatu zat yang tidak menyebabkan efek buruk jika seseorang terpapar pada atau di bawah dosis yang ditetapkan setiap hari selama seumur hidup. Penentuan PDE meliputi identifikasi bahaya melalui review data yang relevan, identifikasi efek kritis, penentuan *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL) yang dipertimbangkan sebagai efek kritis, dan penggunaan beberapa faktor penyesuaian untuk memperhitungkan berbagai ketidakpastian. [16] [17] Seperti pada RfD, belum tersedia nilai PDE untuk DEG.

Selain itu, *Commission of The European Communities, Food – Science and Techniques* yang diperkuat oleh *European Food Safety Authority* (EFSA), telah menetapkan nilai group *Tolerable Daily Intake* (TDI) untuk EG-DEG sebesar 0,5 mg/kgBB/hari. TDI adalah perkiraan jumlah suatu zat dalam makanan atau air minum yang tidak ditambahkan dengan sengaja (kontaminan) dan yang dapat dikonsumsi seumur hidup tanpa menimbulkan risiko yang berarti bagi kesehatan. Nilai TDI



tersebut juga disitasi oleh WHO pada dokumen *Technical Report Series* terkait *Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants*. Dengan demikian, pemilihan group TDI EG-DEG sebesar 0,5 mg/kg BB/hari memiliki landasan komparasi regulasi regional maupun kajian internasional yang legal. Ketentuan EFSA tersebut telah diacu pada Suplemen II FI VI.

Karakteristik sifat bahaya EG dan DEG dapat dijelaskan dalam penggunaan sebagai berikut:

### **2.3.1. Pada Sediaan Oral**

#### **a. Etilen Glikol (EG)**

Penelitian pada tikus pada dosis 1.300 mg/kgBB/hari selama 13 minggu terjadi peningkatan berat ginjal, pada histopatologi terjadi nekrosis, fibrosis dan pengendapan kristal pada tubulus ginjal. Pada dosis 2.600 mg/kgBB/hari kematian meningkat dengan peningkatan vakuolasi dan infiltrasi sel inflamasi. [18] Pada penelitian lain, NOAEL EG pada tikus jantan adalah 71 mg/kgBB/hari. [19]

Dosis EG yang berpotensi toksik/mematikan pada manusia adalah sekitar 1-2 mL/kg BB larutan pekat 95%, atau sekitar 1.500 mg/kgBB. [1] Dosis letal berada dan di atas rentang 1.400-1.600 mg/kg BB. [21] Dosis fatal secara oral pada manusia dewasa dengan berat tubuh 70 kg adalah 100 gram (sekitar 90 mL EG murni) dapat mengakibatkan efek akut. [20]

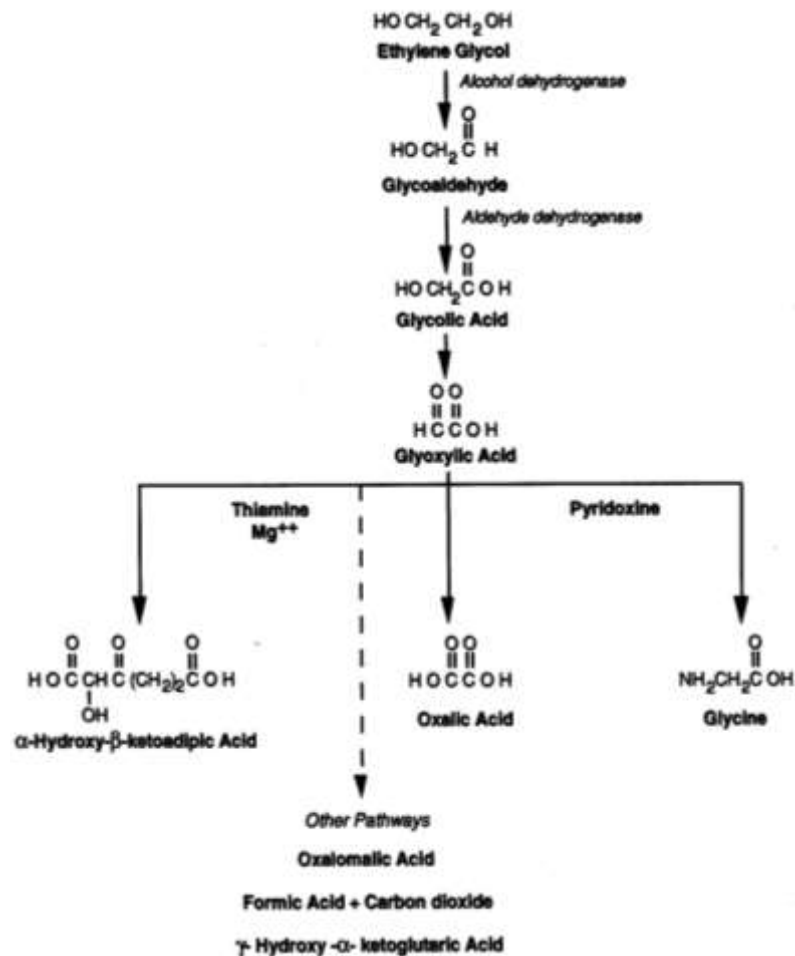
EG sedikit mengiritasi kulit dan selaput lendir dan tidak diserap dengan baik melalui kulit atau terhirup. Namun EG dapat diserap dengan cepat pada saluran pencernaan (dalam 1 hingga 4 jam) menyebabkan depresi susunan saraf pusat yang disertai dengan mual, muntah, dan kram perut. Sebanyak 80% akan dimetabolisme menjadi senyawa yang toksik.

Terdapat tiga tahap gejala toksik (meskipun efek bersamaan mungkin terjadi): [21]

- 1) Tahap 1 (30 menit hingga 12 jam setelah paparan), depresi susunan saraf pusat, keracunan, dan hiperosmolaritas yang serupa dengan yang dihasilkan oleh etanol. Gejala gastrointestinal yang mungkin timbul seperti mual, muntah, nyeri perut.
- 2) Tahap 2 (12 hingga 48 jam), asidosis metabolik yang lebih parah dan bukti cedera ginjal yang muncul, yang apabila tanpa perawatan suportif yang tepat, dapat menyebabkan kematian. Asidosis terutama merupakan hasil dari peningkatan asam glikolat, kristal kalsium oksalat yang disimpan di otak, paru-paru, ginjal, dan jantung.
- 3) Tahap 3 (24 hingga 72 jam), menyebabkan gagal ginjal akut dan meninggal.

Dalam tubuh, EG dimetabolisme di hati dan melalui reaksi oksidasi berturut-turut menjadi metabolit berupa senyawa glikoladehida, asam glikolat, asam gliksilat dan asam oksalat dimana senyawa tersebut lebih beracun daripada etilen alkoholnya itu

sendiri. Metabolit - metabolit tersebut menghambat fosforilasi oksidatif dan respirasi seluler, metabolisme glukosa dan serotonin, sintesis protein, replikasi DNA, dan pembentukan RNA ribosom. Efeknya termasuk depresi SSP, gagal jantung dan ginjal. Reaksi metabolisme EG dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1 Reaksi metabolisme EG di hati  
(Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), 2022)

Beberapa faktor dapat mempengaruhi kerentanan terhadap toksisitas yang diinduksi EG, yaitu:

- 1) Perbedaan individu terhadap aktivitas alkohol dehidrogenase (ADH)  
Tahap pembatas kecepatan proses (*rate limiting steps*) metabolisme EG di hati adalah konversi EG menjadi glikoaldehida, yaitu suatu proses yang dikatalisis oleh ADH. Paparan etanol secara bersamaan dapat menurunkan atau mencegah toksisitas, karena etanol akan lebih mudah berikatan dengan ADH, sehingga menghambat transformasi EG menjadi glikoaldehida.
- 2) Kekurangan nutrisi, terutama kekurangan tiamin atau piridoksin (dua vitamin yang memediasi detoksifikasi metabolik EG)

Toksistas EG terutama disebabkan oleh akumulasi metabolit toksiknya. EG adalah depresan sistem saraf pusat (SSP) yang menghasilkan efek akut yang mirip dengan etanol. Efek SSP ini mendominasi selama jam-jam pertama setelah paparan. Jika

tidak terdeteksi atau tidak diobati, konsumsi EG dapat menyebabkan toksisitas yang serius atau fatal. [22]

#### b. Dietilen Glikol (DEG)

DEG terserap dengan cepat pada saluran pencernaan dan didistribusikan ke seluruh tubuh. Proses metabolisme terutama terjadi di hati dan asam 2-hidroksietoksiasetat (HEAA), dan akan mengalami eliminasi dengan cepat melalui ginjal. Meskipun mekanisme toksisitas belum jelas, namun penelitian menunjukkan bahwa metabolit DEG dan HEAA merupakan penyebab utama pada toksisitas ginjal dan gangguan sistem syaraf. [23]

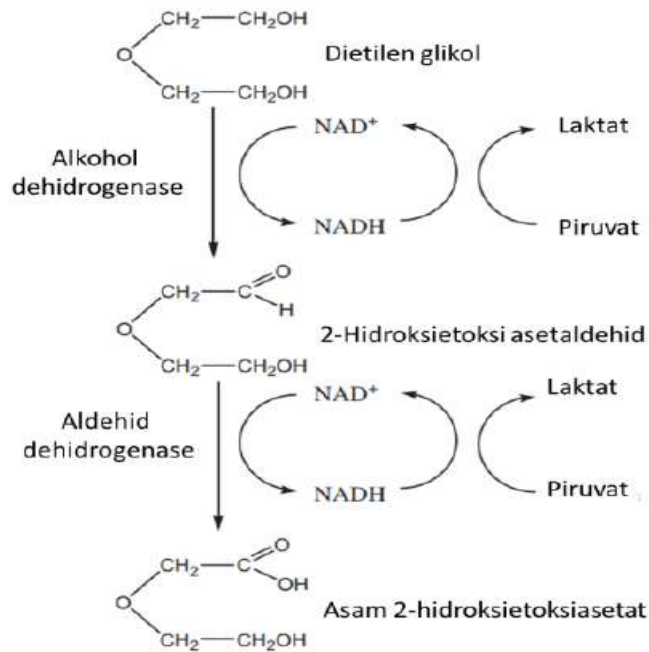
Farmakokinetik pada tikus menunjukkan volume distribusi DEG pada tikus sebesar 1 L/kgBB dan waktu paruh pada dosis 6 mL/kgBB dan 12 mL/kgBB pada tikus masing – masing adalah 8 jam dan 12 jam. Dosis LD50 pada tikus yakni 15 g/kgBB [14]. Pada penelitian lain waktu paruh pada tikus dengan dosis 1; 5; dan 10 mL/kgBB masing-masing adalah 6; 6; dan 10 jam. [24]

Dosis DEG minimal terkait morbiditas dan mortalitas masih belum diketahui. Akan tetapi dosis toksik rata-rata dari keracunan massal di Haiti adalah 1-1,5 g/kgBB dan dosis 0,09 mg/kgBB yang mengakibatkan keracunan dalam bencana di Panama. Diperoleh pula bahwa dosis fatal kumulatif (usia 7 bulan – 16 tahun) adalah 4,0 – 96,8 g/kgBB dan dosis fatal secara oral pada dewasa dengan berat tubuh 70 kg adalah sekitar 70 mL DEG murni. [23]

Peningkatan ekskresi oksalat dalam urin dan kristal kalsium oksalat dalam tubulus ginjal setelah keracunan akut DEG. DEG pertama kali dihidrolisis menjadi EG dan selanjutnya dioksidasi menjadi glikoaldehida, glikolat, glioksilat dan oksalat. Namun studi tidak mengkonfirmasi bahwa DEG adalah prekursor oksalat yang terdapat pada urin dan ginjal. [25] [26] Konsentrasi urin dari DEG yang tidak dimetabolisme dan metabolitnya yaitu 2- asam hidroksietoksiasetat (2-HEAA), ditentukan dengan *Nuclear Magnetic Resonance* (NMR) spektroskopi resolusi tinggi dalam urin tikus, konsentrasi DEG masing-masing adalah 6168% dan 1631%. [24]

Inhalasi semprotan hidung Bupleurum 30 mL dengan minyak atsiri yang diekstrak dari 450 g Radix Bupleuri, dengan TW-80 8% (v/v), PG 14,4% (v/v) dan TC diethylene glycol monoethyl ether 14,4% (v/v). Keduanya (minyak esensial dan eksipien) memiliki indikasi membuat hidung iritasi, ciliotoxicity dan toksisitas akut tetapi tidak serius. [27]

DEG dimetabolisme menjadi senyawa toksik pada hati. DEG dioksidasi oleh alkohol dehidrogenase untuk membentuk 2-hidroksietoksiasetaldehida. Lalu, senyawa ini dioksidasi oleh aldehyd dehidrogenase membentuk asam 2-hidroksietoksi asetat (HEAA). Reaksi ini ditunjukkan pada Gambar 2.



Gambar 2 Metabolisme DEG menjadi asam 2-hidroksietoksi asetat (Schep et al., 2009)

Kerusakan ginjal, kerusakan hati, kerusakan saraf, hingga kematian dapat disebabkan oleh DEG dan metabolitnya (HEAA).

HEAA diduga dapat menyebabkan pembengkakan sel parenchymatous yang menyebabkan gangguan pada tubulus lumen ginjal.

Penelitian dengan hewan coba menunjukkan bahwa dalam proses metabolisme DEG menjadi HEAA tidak terbentuk kristal oksalat, sehingga mekanisme DEG menyebabkan toksisitas diduga tidak sama dengan EG.

Pada tikus, DEG dan HEAA diekskresikan oleh ginjal, dengan proporsi masing-masing 40-70% dan 10,7%, dengan waktu paruh diestimasi selama 3,6 jam. [23] [28]

### 2.3.2. Pada Sediaan Topikal

#### a. Absorpsi EG dan DEG

EG diabsorpsi hanya dalam jumlah sedikit (<1%) dalam waktu 24 jam, dimana <0,7% yang berpenetrasi melewati kulit. [29] Sedangkan estimasi absorpsi DEG berdasarkan data yang ada hanya 10%. Meskipun demikian, *Scientific Committee on Consumer Safety* (SCCS) menggunakan nilai absorpsi 100% dalam perhitungan batas cemaran DEG untuk kehati-hatian. [26]

#### b. Iritasi kulit

EG hanya merupakan iritan ringan pada kulit [27] sedangkan DEG tidak bersifat mengiritasi kulit.

c. Iritasi mata/ membran mukosa

Adanya kontak dengan EG dapat menyebabkan iritasi mata ringan, sedangkan berdasarkan pengujian pada kelinci (*in vivo*) dan kornea sapi (*in vitro*) menunjukkan bahwa DEG tidak mengiritasi mata. [28]

d. Sensitisasi

Terdapat beberapa laporan kasus dermatitis kontak alergi [22] pada penggunaan EG namun tidak ditemukan laporan kasus untuk penggunaan DEG.

e. Toksisitas karena absorpsi sistemik

Pada umumnya, kontak cairan EG dengan kulit tidak berbahaya atau hanya menimbulkan iritasi ringan. Hanya sedikit individu yang mengalami alergi ketika cairan EG kontak dengan kulit. [22] Meskipun demikian, terdapat laporan kasus keracunan EG pada pasien secara dermal pada kulit yang terluka. [30]

### BAB III. MANAJEMEN RISIKO

Manajemen risiko menjadi tahapan penting dalam rangka mengendalikan cemaran EG dan DEG pada produk obat tradisional, suplemen kesehatan, dan obat kuasi. Penerapan beragam kebijakan dan prosedur guna melakukan proses pengawasan, pengelolaan dan pengambilan keputusan perlu ditetapkan oleh Badan POM untuk menghindari risiko kerugian akibat cemaran EG dan DEG yang berdampak buruk pada kesehatan. Manajemen risiko dilakukan dengan dua pendekatan, yaitu dengan penyusunan regulasi/standar dan mitigasi risiko.

#### 3.1. Manajemen Risiko dengan Regulasi

Penyusunan regulasi termasuk standar cemaran EG dan DEG adalah salah satu pendekatan untuk mengelola risiko dampak kesehatan dari cemaran tersebut. Pada Tabel 3 berikut ini disajikan regulasi atau persyaratan cemaran EG dan DEG yang diberlakukan di berbagai negara.

Tabel 3. Regulasi beberapa negara tentang cemaran EG dan DEG dalam produk untuk penggunaan oral

NO	NEGARA	REGULASI	PUSTAKA
1	Indonesia	- Pasal 105 Undang-Undang Nomor 36 tahun 2009 tentang Kesehatan mengatur bahwa sediaan farmasi yang berupa obat dan bahan baku obat harus memenuhi syarat Farmakope Indonesia atau buku standar lainnya. Sedangkan untuk Obat Tradisional harus memenuhi standar dan/atau persyaratan yang ditentukan	Undang-Undang Nomor 36 tahun 2009 tentang Kesehatan [31]
		- Peraturan BPOM Nomor 17 tahun 2019 tentang Persyaratan Mutu Suplemen Kesehatan dimana dalam Pasal 2 ayat (4) dan ayat (5) disebutkan bahwa persyaratan mutu suplemen kesehatan harus sesuai dengan ketentuan Farmakope Indonesia, Farmakope Amerika Serikat, Farmakope Inggris, dan/atau kompendial/standar internasional.	Peraturan BPOM Nomor 17 tahun 2019 tentang Persyaratan Mutu Suplemen Kesehatan
		- Peraturan BPOM Nomor 32 tahun 2019 tentang Persyaratan Keamanan dan Mutu Obat Tradisional dimana dalam Pasal 4 ayat (2) disebutkan bahwa dalam hal persyaratan keamanan dan mutu Bahan Baku belum diatur dalam Farmakope Herbal Indonesia atau Materi Medika Indonesia, persyaratan keamanan dan	Peraturan BPOM Nomor 32 tahun 2019 tentang Persyaratan Keamanan dan Mutu Obat Tradisional

NO	NEGARA	REGULASI	PUSTAKA
		<p>mutu yang digunakan dapat mengacu standar persyaratan farmakope negara lain, referensi ilmiah yang diakui, dan/atau data ilmiah yang sah.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Peraturan BPOM Nomor 25 Tahun 2021 tentang Pedoman Cara Pembuatan Obat Tradisional yang Baik (CPOTB), terdiri dari 12 aspek dan 4 <i>annex</i>. Klausul CPOTB yang dapat diacu pada Bab VII tentang Pengawasan Mutu, antara lain: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Klausul 7.8, disebutkan bahwa revisi berkala terhadap spesifikasi diperlukan untuk memenuhi persyaratan yang diuraikan di dalam farmakope nasional atau kompendial resmi lain edisi terakhir.</li> <li>b. Klausul 7.16, disebutkan bahwa identitas dan kualitas bahan/produk obat tradisional mengacu pada pedoman nasional atau internasional, atau monografi farmakope yang relevan dan terbaru.</li> </ul> </li> </ul>	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Batas keamanan DEG dan EG masing - masing 0,1% untuk gliserin, propilen glikol serta untuk PEG (dengan berat molekul hingga 500) adalah 0,25%.</li> </ul>	Farmakope Indonesia VI 2020 [32]
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Sediaan sirup</b> yang menggunakan pelarut dietilen glikol monoetil eter; dietilen glikol stearat, gliserin, laktitol, maltitol, larutan maltitol, polietilen glikol, polietilen glikol monometil eter, propilen glikol, propilen glikol dilaurat, sorbitol, larutan sorbitol, larutan sorbitol sorbitan dan larutan sorbitol tanpa hablur harus mengikuti <b>ambang batas sebesar 30% TDI (<i>Tolerable Daily Intake</i>) etilen glikol dan dietilen glikol yaitu 0,15 mg/kg BB per hari</b></li> <li>- Penetapan batas cemaran EG dan DEG untuk bahan dietilen glikol monoetil eter; dietilen glikol stearat, gliserin, laktitol, maltitol, larutan maltitol, polietilen glikol, polietilen glikol monometil eter, propilen glikol, propilen glikol dilaurat, sorbitol, larutan sorbitol, larutan sorbitol sorbitan dan larutan sorbitol tanpa hablur mengacu pada nilai ambang batas yang telah diatur dalam Suplemen II FI VI.</li> </ul>	Suplemen II Farmakope Indonesia VI [33]

NO	NEGARA	REGULASI	PUSTAKA
2	Filipina	- Obat sediaan cair terutama sirup dengan eksipien seperti propilen glikol, PEG, sorbitol, dan/atau gliserin wajib melakukan pengujian kontaminan EG dan DEG	<i>Philippines FDA</i> [34]
3	Pakistan	- Batas aman penggunaan EG dan DEG adalah 0,1% sesuai monografi USP. - Tidak diperbolehkan menggunakan pelarut propilen glikol, PEG, sorbitol dan gliserin untuk produk oral <b>kecuali</b> ada sertifikat analisis yang mencantumkan identitas spesifik, termasuk batas cemaran EG dan DEG.	<i>Drug Regulatory Authority of Pakistan</i> [35]
4	Australia	- Adipic acid/diethylene glycol/glycerin crosspolymer dapat digunakan sebagai bahan tambahan ( <i>Excipient</i> ) dan disetujui untuk penggunaan topikal dengan konsentrasi tidak boleh melebihi 5%. - Etilen glikol dapat digunakan sebagai bahan tambahan ( <i>Excipient</i> ) <b>untuk penggunaan luar</b> dengan konsentrasi tidak boleh melebihi 0,062%. Batas residu pelarut adalah 6,2 mg per <i>Maximum Daily Dose</i> (MDD).	<i>Therapeutic Goods Administration (TGA)</i> [36]
5	Uni Eropa	- Batas DEG dalam gliserol sebagai residu maksimal 0,1% sebagai total EG dan DEG. - Batas DEG dalam PEG sebagai residu hingga 0,4% yang dihitung sebagai total EG dan DEG.	<i>French FDA</i> [28] <i>European Pharmacopeia</i> [28]
		- Batas EG dan DEG dalam PEG (bentuk tunggal maupun kombinasi) tidak lebih dari 0,25% w/w.	<i>Commission Regulation (EU) NO. 231/2012</i> [28]
6	Inggris	- Batas total EG dan DEG dalam Macrogol (PEG) dengan BM di bawah 1000 maksimum 0,4%	<i>British Pharmacopeia</i> [28]
7	Kanada	- Etilen glikol dimasukkan dalam Daftar Zat Prioritas untuk menilai potensi risiko pada lingkungan dan kesehatan manusia. Regulasi terkait penggunaan pelarut seperti propilen glikol, larutan sorbitol 70%, gliserin dan PEG mengacu pada <i>European Medicine Agency</i> (EMA)	<i>Health Canada</i> [37]
8	Amerika Serikat	- Batas keamanan DEG dan EG masing-masing 0,1% untuk gliserin, propilen glikol, dan larutan sorbitol 70 % serta untuk PEG adalah 0,25%.	<i>US Pharmacopeia</i> [38]



## 3.2. Mitigasi Risiko

### 3.2.1. Mitigasi Risiko terhadap keamanan produk

Sebagaimana sudah dideskripsikan sebelumnya, EG dan DEG merupakan cemaran kimia yang dapat terkandung dalam bahan tambahan farmasi yang digunakan sebagai pelarut dalam sediaan farmasi, khususnya sebagai komponen pelarut campur (*Cosolvent*) 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). Sebagaimana sudah disinggung sebelumnya, nilai TDI tersebut juga disitasi oleh WHO pada dokumen *Technical Report Series* terkait *Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants*, sehingga memiliki legitimasi internasional yang kuat.

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)
- 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:

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

Selanjutnya batas cemaran di atas dapat digunakan untuk mitigasi risiko kesehatan yang tidak diinginkan dari adanya EG dan DEG pada produk.

Berikut ini adalah beberapa cara mitigasi risiko dalam menangani masalah cemaran EG dan DEG dalam bahan baku dan produk.

### **3.2.2. Mitigasi risiko terhadap penerapan cara pembuatan yang baik untuk produsen bahan baku.**

- a. Mengacu pada Peraturan BPOM Nomor 25 Tahun 2021 tentang Penerapan Cara Pembuatan Obat Tradisional yang Baik.
- b. Berdasarkan pada regulasi di atas maka:
  - 1) Standar dan mutu bahan tambahan harus mengacu standar farmasi.
  - 2) Untuk bahan tambahan harus melampirkan
    - i. Sertifikat cara pembuatan yang baik atau dokumen lain yang setara; atau
    - ii. Dokumen lain disertai justifikasi untuk tiap bahan tambahan, terkait kajian risiko meliputi tujuan penggunaan, residu pelarut, produsen/pabrik.

### **3.2.3. Penerapan mitigasi risiko untuk Obat Tradisional dan Suplemen Kesehatan (bentuk sediaan Cairan Obat Dalam/Cairan Oral/Kapsul Lunak).**

Terhadap produk yang menggunakan 5 pelarut (PG, PEG, gliserin, larutan sorbitol, dan larutan maltitol) harus dilakukan mitigasi risiko pada tahapan *pre-market*, rilis produk dan *post-market* sebagai berikut:

#### **a. Mitigasi Risiko *pre-market*:**

##### **1) Umum**

- i. *Refocusing* pengawasan pada *pre-market* dengan penekanan pada penerapan CPOTB secara konsisten utamanya pada aspek kualifikasi pemasok bahan baku, daftar pemasok yang disetujui, dan pembelian terkendali hanya dari pemasok yang disetujui
- ii. Pedoman *mitigasi* risiko ini juga diterapkan untuk produk Obat Tradisional *Low Risk* dan Suplemen Kesehatan Komposisi Tertentu sebagaimana yang telah diatur dalam Surat Edaran Nomor HK.02.02.42.421.11.19.0152 apabila produk mengandung 5 pelarut yang berpotensi menghasilkan cemaran EG dan DEG.
- iii. Untuk penerbitan izin edar produk yang menggunakan 5 pelarut (PG, PEG, gliserin, larutan sorbitol, dan larutan maltitol) dengan melampirkan surat pernyataan yang menyatakan berkomitmen untuk menyerahkan distribusi/data penyaluran terbaru, dilengkapi dengan tujuan penyaluran, wilayah propinsi/kabupaten/kota, dan nomor bets.
- iv. Penguatan monitoring dan pelaporan efek samping dan Kejadian Tidak Diinginkan (KTD) produk yang menggunakan 5 pelarut (PG, PEG, gliserin, larutan sorbitol, dan larutan maltitol) melalui penerapan Sistem Farmakovigilans yang efektif dalam menangkap sinyal keamanan obat tradisional, obat kuasi, dan suplemen kesehatan yang beredar.

- v. Untuk kapsul lunak maka dipersyaratkan pengujian cemaran EG dan DEG pada bahan baku pelarut. Prosedur pengujian bahan baku dengan mencantumkan referensi/kompensial terkini.
- vi. Melakukan penyesuaian peraturan terkait:
  - a) *Update* acuan/referensi terkait spesifikasi bahan baku sesuai Farmakope Indonesia VI dan suplemen, bila tidak tersedia, mengacu kepada USP, BP, Farmakope Internasional, Farmakope atau sumber lain yang terpercaya; dan
  - b) Batasan paparan cemaran EG dan DEG pada produk sediaan COD/ Kapsul Lunak yang menggunakan 5 pelarut disertai lampiran dokumen perhitungan batasan cemaran EG-DEG untuk sediaan terkait.
  - c) Pencantuman peringatan dan perhatian

**2) Formula menggunakan PG, PEG, gliserin, larutan sorbitol, dan larutan maltitol harus melampirkan:**

- i. Harus memenuhi persyaratan 13 kriteria Penilaian Mandiri untuk produk menggunakan 5 pelarut (PG, PEG, gliserin, larutan sorbitol, dan larutan maltitol), sebagaimana tertuang pada Lampiran 1.
- ii. Formula dengan mencantumkan semua bahan awal (bahan aktif dan bahan tambahan) yang dilengkapi dengan informasi sumber bahan baku (produsen bahan baku dan pemasok). Penggunaan 5 bahan pelarut harus memenuhi persyaratan/spesifikasi *pharmaceutical grade*.
- iii. Daftar pemasok bahan awal (bahan aktif dan tambahan) PG, PEG, gliserin, larutan sorbitol, dan larutan maltitol yang disetujui oleh *quality assurance*/penanggung jawab teknis (PJT). Bahan awal tidak berasal dari pemasok yang sedang dalam tindak lanjut pengawasan BPOM. Untuk bahan awal harus dilakukan:
  - a) Seleksi dan kualifikasi serta pengendalian terhadap produsen dan rantai pasokan.
  - b) Apabila sudah memenuhi persyaratan maka dimasukkan ke dalam daftar yang disetujui, yaitu daftar produsen dan daftar rantai pasokan.
  - c) Tiap bahan awal yang masuk dilakukan pengujian sesuai dengan kompendial yang diacu.
- iv. Sertifikat analisis bahan baku pelarut PG, PEG, gliserin, larutan sorbitol, dan larutan maltitol dari produsen bahan baku, dengan hasil uji cemaran EG dan DEG memenuhi syarat sesuai kompendial.
- v. Sertifikat analisis bahan baku pelarut PG, PEG, gliserin, larutan sorbitol, dan larutan maltitol yang diterbitkan oleh laboratorium terakreditasi untuk produsen produk jadi dengan hasil uji cemaran EG dan DEG memenuhi syarat sesuai kompendial dan telah melampirkan kontrak kerjasama.
- vi. Hasil uji cemaran EG DEG dari pelarut yang mengandung cemaran EG-DEG dan produk jadinya yang telah ditandatangani PJT/Apoteker Penanggung Jawab (APJ)/Kepala Quality Control (QC) untuk pengujian

yang dilakukan di Laboratorium internal atau Penanggung Jawab Laboratorium untuk pelaksanaan pengujian di Laboratorium terakreditasi, disertai dengan kromatogram dan raw data/ catatan pengujian.

- vii. Surat pernyataan bermaterai bahwa pelaku usaha bertanggung jawab terhadap keamanan dan mutu produk.
- viii. Spesifikasi produk jadi yang telah mencantumkan parameter uji cemaran EG dan DEG dengan metoda analisis mengacu pada kompendial atau dikembangkan secara mandiri sepanjang dapat dibuktikan melalui validasi metode bahwa metode tersebut memberikan kinerja yang setara atau lebih baik dari metode kompendial.
- ix. Sertifikat analisis produk jadi yang telah mencantumkan hasil pengujian cemaran EG dan DEG.
- x. Apabila belum dapat melakukan pengujian cemaran EG dan DEG pada produk jadi agar melampirkan surat pernyataan bermaterai yang ditandatangani oleh Pimpinan Perusahaan yang menyatakan bahwa pengujian dan sampling terhadap bahan baku pelarut dilakukan sesuai CPOTB klausul 7.22.

**3) Formula menggunakan madu, air dan lain-lain sebagai pelarut serta tidak menggunakan pelarut/bahan tambahan PG, PEG, gliserin, larutan sorbitol, dan larutan maltitol, maka harus memenuhi:**

- i. Produk lokal:
  - a) Melampirkan surat pernyataan yang menyatakan bahwa berkomitmen untuk bertanggung jawab penuh terhadap mutu dan keamanan produk sesuai ketentuan yang berlaku.
  - b) Melampirkan surat pernyataan bahwa tidak menggunakan pelarut dan/atau bahan tambahan yang menggunakan pelarut PG, PEG, gliserin, larutan sorbitol, dan larutan maltitol.
- ii. Produk impor:
  - a) Melampirkan surat pernyataan dari pemilik izin edar yang menyatakan bahwa berkomitmen untuk bertanggung jawab penuh terhadap mutu dan keamanan produk sesuai ketentuan yang berlaku.
  - b) Melampirkan surat pernyataan dari produsen bahwa tidak menggunakan pelarut dan/atau bahan tambahan yang menggunakan pelarut PG, PEG, gliserin, larutan sorbitol, dan larutan maltitol.
  - c) Hasil pengujian cemaran EG dan DEG pada produk jadi dari laboratorium terakreditasi.

- b. Mitigasi risiko pada saat rilis produk dan *post market* melalui:
- 1) Umum
    - i. *Refocusing* pengawasan pada tahap rilis produk dan *post-market* dengan penekanan pada penerapan CPOTB secara konsisten utamanya pada aspek Kualifikasi Pemasok bahan baku dan penilaian pemasok bahan baku.
    - ii. Melakukan penyesuaian peraturan terkait:
      - a) *Update* acuan/referensi terkait spesifikasi bahan baku sesuai Farmakope Indonesia VI dan suplemennya, bila tidak tersedia, mengacu kepada USP, BP, Farmakope Internasional, farmakope atau sumber lain yang terpercaya.
      - b) Batasan paparan cemaran EG dan DEG pada produk yang menggunakan 5 pelarut.
      - c) Revisi Peraturan Badan POM Nomor 26 Tahun 2022 tentang Pengawasan Pemasukan Bahan Obat dan Makanan ke dalam Wilayah Indonesia dan Peraturan Badan POM Nomor 27 Tahun 2022 tentang Pengawasan Pemasukan Obat dan Makanan ke dalam wilayah Indonesia.
    - iii. Penerbitan surat keterangan produk yang telah diverifikasi BPOM bagi produk yang menggunakan 5 pelarut.
    - iv. Penerbitan surat keterangan produk yang diproduksi tidak menggunakan PG, PEG, gliserin, larutan sorbitol, dan larutan maltitol.
    - v. Surat Edaran Deputi Bidang Pengawasan Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan, dan Kosmetik Nomor T-PW.02.04.4.43.12.22.1025 tanggal 30 Desember 2022 tentang Sampling Kasus Khusus Pengawasan Cemaran EG DEG pada Sediaan COD Obat Tradisional dan Suplemen Kesehatan, dalam rangka pelaksanaan prioritas sampling terhadap produk-produk yang sudah mendapat surat keterangan rilis dari Kedeputian II.
    - vi. Penguatan monitoring dan pelaporan efek samping dan Kejadian Tidak Diinginkan (KTD) produk yang menggunakan 5 pelarut (PG, PEG, gliserin, larutan sorbitol, dan larutan maltitol) melalui penerapan Sistem Farmakovigilans yang efektif dalam menangkap sinyal keamanan obat tradisional, obat kuasi, dan suplemen kesehatan yang beredar.
    - vii. Surat Permintaan kepada pelaku usaha yang produknya sudah dirilis untuk melaporkan distribusi/data penyaluran terbaru dilengkapi dengan tujuan penyaluran, wilayah propinsi/kabupaten/kota, dan nomor bets kepada Deputi II.
  - 2) Formula menggunakan PG, PEG, gliserin, larutan sorbitol, dan larutan maltitol dilengkapi dokumen sebagai berikut:
    - i. Harus memenuhi persyaratan 13 kriteria Penilaian Mandiri untuk produk menggunakan 5 pelarut (PG, PEG, gliserin, larutan sorbitol, dan larutan maltitol), sebagaimana tertuang pada Lampiran 1.

- ii. Kartu stok bahan baku PG, PEG, gliserin, larutan sorbitol, dan larutan maltitol, termasuk ketertelusuran produk jadi yang telah diproduksi menggunakan bahan baku tersebut.
  - iii. Data kesesuaian spesifikasi dengan standar kompendial terkini (contoh: Farmakope Indonesia atau kompendial resmi lainnya), serta kesesuaian dengan data registrasi terakhir.
  - iv. Catatan pengelolaan batch tiap produk sirup dan/atau kapsul lunak OT SK yang menggunakan bahan baku PG, PEG, gliserin, larutan sorbitol, dan/atau maltitol.
  - v. Prosedur pengujian bahan baku dengan mencantumkan referensi/kompendial terkini.
  - vi. Prosedur pengujian cemaran EG DEG pada produk jadi, sesuai referensi/kompendial terkini.
  - vii. Prosedur pengambilan sampel pertinggal disertai catatan/ log book penyimpanan sampel pertinggal PG, PEG, gliserin, larutan sorbitol, dan/atau larutan maltitol.
  - viii. Hasil pengujian sampel pertinggal bahan baku PG, PEG, gliserin, larutan sorbitol, larutan maltitol, dan/atau produk jadi yang beredar di pasaran sesuai dengan prioritas produk yang telah ditetapkan.
  - ix. Laporan Validasi/Verifikasi Metode Analisis pengujian kadar cemaran EG dan DEG.
  - x. Hasil uji cemaran EG DEG pada bahan baku dan/atau produk jadi yang telah ditandatangani PJT/APJ/Kepala QC untuk pelaksanaan pengujian yang dilakukan di Laboratorium internal atau Penanggung Jawab Laboratorium untuk pelaksanaan pengujian di Laboratorium terakreditasi, yang disertai kromatogram dan raw data/ catatan pengujian.
  - xi. Untuk pengujian pihak ketiga, agar menyampaikan hasil kualifikasi termasuk kontrak pengujian dengan laboratorium pihak ketiga
  - xii. Surat Deputi Bidang Pengawasan Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan, dan Kosmetik Nomor T-PW.02.04.4.43.02.23.121 tanggal 3 Februari 2023 tentang Pemenuhan Komitmen Penerapan Cara Pembuatan yang Baik, dalam rangka mengingatkan konsistensi dalam pelaksanaan Cara Pembuatan yang Baik kepada pelaku usaha dengan produk menggunakan 4 pelarut.
  - xiii. Bagi Usaha Kecil Obat Tradisional yang belum menerapkan Cara Pembuatan Obat Tradisional yang Baik (CPOTB) secara penuh (*full aspect*), diminta:
    - a) Menerapkan CPOTB secara penuh (*full aspect*), atau
    - b) Melakukan reformulasi dengan mengganti pelarut yang tidak berisiko tercemar EG dan DEG.
- 3) Terhadap sirup obat tradisional dan suplemen kesehatan yang tercantum dalam daftar yang diterbitkan oleh Kementerian Kesehatan telah dilakukan sebagai berikut:

- i. Sampling dan pengujian produk pada sarana distribusi resmi antara lain PBF terhadap beberapa bets.
  - ii. Sampling dan pengujian produk varian lain yang diproduksi oleh produsen yang tercantum dalam daftar yang diterbitkan oleh Kementerian Kesehatan, Republik Indonesia.
- 4) Formula menggunakan madu, air dan lain-lain sebagai pelarut serta tidak menggunakan pelarut/bahan tambahan PG, PEG, gliserin, larutan sorbitol, dan larutan maltitol maka harus memenuhi:
  - i. Produk lokal:
    - a) Melampirkan surat pernyataan yang menyatakan bahwa berkomitmen untuk bertanggung jawab penuh terhadap mutu dan keamanan produk sesuai ketentuan yang berlaku.
    - b) Melampirkan surat pernyataan bahwa tidak menggunakan pelarut dan/atau bahan tambahan yang menggunakan pelarut PG, PEG, gliserin, larutan sorbitol, dan larutan maltitol.
  - ii. Produk impor:
    - a) Melampirkan surat pernyataan yang menyatakan bahwa berkomitmen untuk bertanggung jawab penuh terhadap mutu dan keamanan produk sesuai ketentuan yang berlaku.
    - b) Melampirkan surat pernyataan bahwa tidak menggunakan pelarut dan/atau bahan tambahan yang menggunakan pelarut PG, PEG, gliserin, larutan sorbitol, dan larutan maltitol.
    - c) Hasil pengujian cemaran EG dan DEG pada produk jadi dari Laboratorium terakreditasi.
    - d) Jika mempunyai produk impor terdaftar yang menggunakan pelarut PG, PEG, gliserin, larutan sorbitol, dan larutan maltitol minimal diperlukan dokumen validasi pembersihan dan catatan pelaksanaannya.
- 5) Formula menggunakan bahan aktif yang pada proses pembuatannya menggunakan 5 pelarut (PG, PEG, gliserin, larutan sorbitol, dan larutan maltitol), sebagai contoh Propolis, wajib melampirkan:
  - i. Sertifikat analisis bahan baku ekstrak propolis dari produsen bahan baku (water soluble).
  - ii. Hasil uji cemaran EG dan DEG pada bahan baku propolis dari laboratorium internal atau eksternal terakreditasi dengan hasil tidak terdeteksi.

### 3.2.4. Mitigasi Risiko Spesifik Lainnya

Sesuai perkembangan ilmu pengetahuan, ketentuan terkait mitigasi risiko *pre-market* dan *post-market* sebagaimana pada butir 3.2.2 dan 3.2.3 di atas tidak terbatas pada 5 pelarut (PG, PEG, gliserin, larutan sorbitol, dan larutan maltitol), namun dengan merujuk pada referensi yang valid sesuai ketentuan yang mencakup:

- a. Pelarut yang mempunyai ambang batas cemaran EG dan DEG seperti Dietilen Glikol Monoetil Eter, Dietilen Glikol Stearat, Laktitol, Polietilen Glikol Monometil Eter, Propilen Glikol Dilaruat, Larutan Sorbitol Sorbitan, Larutan Sorbitol Tanpa Hablur, bahan-bahan turunan atau bentuk ester dari PEG dan PG (propilen glikol alginat).
- b. Penggunaan PEG dengan Berat Molekul lebih dari 1000.  
Mengacu monografi USP 43 NF 38 tahun 2022, untuk PEG dengan tingkat polimerisasi yang tinggi (seperti PEG 3350), harus memenuhi persyaratan EG tidak lebih dari 0,062% dan total EG-DEG tidak lebih dari 0,2%. Batasan cemaran EG-DEG untuk PEG dan polimer EG lain yang sejenis (misalnya Polyethylene Glycol Monomethyl Ether), pada tingkat polimerisasi yang rendah (di bawah 1500), pada umumnya total EG-DEG tidak lebih dari 0,25%.
- c. Bentuk sediaan lain selain COD (seperti kapsul lunak, *gargle*) yang menggunakan bahan tersebut dalam jumlah yang signifikan.



## **BAB IV. PENUTUP**

Penyusunan panduan pemastian mitigasi risiko sebagai acuan untuk meminimalisir keberadaan EG dan DEG pada Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan, dan Obat Kuasi. Hal ini untuk upaya pencegahan kandungan cemaran EG dan DEG melebihi batas cemaran yang telah ditentukan pada bahan baku dan produk Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan, dan Obat Kuasi.

Penerapan panduan ini memerlukan kerja sama semua pihak, baik pelaku usaha maupun seluruh stakeholder. Pengawasan dan pembinaan yang rutin serta menyeluruh dari para pemangku kepentingan terkait akan mendukung dan mempercepat pencapaian tujuan penyusunan panduan ini. Meningkatnya peran serta pelaku usaha terhadap pengendalian kualitas (keamanan dan mutu) Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan, dan Obat Kuasi tentunya akan berdampak pada kesehatan masyarakat.

Pada saat panduan ini disusun, sudah berdasarkan peraturan, pedoman, maupun literatur ilmiah terkini, baik dalam lingkup nasional maupun internasional. Namun demikian apabila terdapat data yang lebih baru dapat menjadi perbaikan panduan ini selanjutnya.

## DAFTAR PUSTAKA

- [1] Iqbal A, Glagola JJ, Nappe TM, "Ethylene Glycol Toxicity," Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 22 Sep 2022. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537009/>. [Accessed 2023].
- [2] "Existing Chemical Hazard Assessment Report. Diethylene Glycol (DEG)," Australian Government: Department of Health and Ageing. NICNAS., June 2009. [Online]. Available: <https://www.industrialchemicals.gov.au/sites/default/files>. [Accessed 8 December 2022].
- [3] "Medical Product Alert N7/2022: Substandard (contaminated) paediatric liquid dosage medicine, Substandard (contaminated) paediatric liquid dosage medicines identified in WHO region of South-East Asia," WHO, 2022.
- [4] PubChem Compound Summary for CID 174, "Ethylene Glycol," Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information, [Online]. Available: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/174>. [Accessed December 2022].
- [5] PubChem Compound Summary for CID 8117, "DI(Hydroxyethyl)ether," Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information, 2004. [Online]. Available: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>. [Accessed December 2022].
- [6] F.E. Bailey, J.V. Koleske, Alkylene Oxides and Their Polymers, New York, Dekker: CRC Press, 1991, p. 261.
- [7] "Compounded Curcumin Emulsion Product for Injection by Imprimis Rx: FDA Investigation - Serious Adverse Events Associated with Use," FDA Drug Safety Newsletter, 8 Aug 2017.
- [8] Andersen FA, "Special Report: Reproductive and Developmental Toxicity of Ethylene Glycol and Its Ethers," International Journal of Toxicology, vol. 18, no. 3, pp. 53-67, 1999.
- [9] Rowe RC, Sheskey P, Quinn M, Handbook of pharmaceutical excipients.6th Ed, Libros Digitales-Pharmaceutical Press, 2009.
- [10] Suplemen II Farmakope Indonesia VI, Kementerian Kesehatan RI, 2023.
- [11] Jang HJ, Shin CY, Kim KB. Safety Evaluation of Polyethylene Glycol (PEG) Compounds for Cosmetic Use. Toxicol Res. 2015 Jun;31(2):105-36. doi: 10.5487/TR.2015.31.2.105. PMID: 26191379; PMCID: PMC450534
- [12] Anisha A. D'souza & Ranjita Shegokar (2016): Polyethylene glycol (PEG): A versatile polymer for pharmaceutical applications, Expert Opinion on Drug Delivery, DOI: 10.1080/17425247.2016.1182485
- [13] Scientific Committee on Consumer Safety. 2013. Revision of the Opinion on Diethylene Glycol Monoethyl Ether. SCCS/1507/13

- [14] Marraffa, J. M., "Diethylene Glycol," Encyclopedia of Toxicology: Third Edition, vol. 2, 2014.
- [15] US Environmental Protection Agency (US EPA), "Integrated Risk Information System. Chemical Assessment Summary. Ethylene Glycol," [Online]. Available: [https://iris.epa.gov/ChemicalLanding/&substance\\_nmbr=238](https://iris.epa.gov/ChemicalLanding/&substance_nmbr=238). [Accessed 30 December 2022].
- [16] ICH guideline Q3C (R8) on impurities: guideline for residual solvents, European Medicines Agency, 2022.
- [17] U.S. Environmental Protection Agency (EPA), "Ethylene Glycol," Updated January 2000. [Online]. Available: <https://www.epa.gov/sites/default/files/2016-09/documents/ethylene-glycol.pdf>. [Accessed 30 December 2022].
- [18] Public Health England, "Ethylene glycol: toxicological overview," August 2015. [Online]. Available: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/attachment\\_data/file/455702/Ethylene\\_Glycol](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/attachment_data/file/455702/Ethylene_Glycol)
- [19] George Cruzan, Richard A. Corley, Gordon C. Hard, Jos J. W. M. Mertens, Kenneth E. McMartin, William M. Snellings, Ralph Gingell, James A. Deyo, "Subchronic Toxicity of Ethylene Glycol in Wistar and F-344 Rats Related to Metabolism and Clearance of Metabolites," Toxicological Sciences, vol. 81, no. 2, pp. 502-511, October 2004.
- [20] "TOXBASE. Ethylene glycol," December 2016. [Online]. Available: <http://www.toxbase.org>.
- [21] Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), "Medical Management Guidelines for Ethylene Glycol," 21 October 2014. [Online]. Available: <https://wwwn.cdc.gov/TSP/MMG/MMGDetails.aspx?mmgid=82&toxid=21>. [Accessed 30 January 2023].
- [22] Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), "Ethylene Glycol and Propylene Glycol Toxicity," [Online]. Available: <https://www.atsdr.cdc.gov/csem/ethylene-propylene-glycol/docs/WB4342-CSEM-EGPG-H.pdf>.
- [23] Schep LJ, Slaughter RJ, Temple WA, Beasley DM, "Diethylene glycol poisoning," Clinical Toxicology (Phila), vol. 47, no. 6, pp. 525-35, July 2009.
- [24] Lenk, W., Löhr, D., & Sonnenbichler, J., "Pharmacokinetics and biotransformation of diethylene glycol and ethylene glycol in the rat," Xenobiotica, vol. 19, no. 9, pp. 961-979, 1989.
- [25] Durand A., Auzepy P., Hebert J. L., and Trieu T.C.A, "Study of Mortality and Urinary Excretion of Oxalate: in Male Rats Following Acute Experimental Intoxication with Diethylene Glycol," Eur J Intens Care Med, vol. 2, pp. 143-146, 1976.

- [26] Hebert J.L., Fabre M., Auzepy P., Paillas J., and Durand A, "Acute Experimental Poisoning by Diethylene Glycol: Acid Base balance and Histological Data in Male Rats," *Toxicol Eur Res*, vol. 1, pp. 289-294, 1978.
- [27] Xie, Y., Lu, W., Cao, S., Jiang, X., Yin, M., and Tang, W, "Preparation of Bupleurum Nasal Spray and Evaluation on Its Safety and Efficacy," *Chem. Pharm. Bull.*, vol. 54, no. 1, pp. 48-51, 2006.
- [28] Scientific Committee on Consumer Products, "Opinion on Diethylene glycol," European Commission, 2008.
- [29] Saghir SA, Bartels MJ, Snellings WM, "Dermal penetration of ethylene glycol through human skin in vitro," *Int J Toxicol*, vol. 29, no. 3, pp. 268-276, 2010.
- [30] Bouattar T, Madani N, Hamzaoui H, et al, "Severe ethylene glycol intoxication by skin absorption," *Nephrol Ther*, vol. 5, no. 3, pp. 205-209, 2009.
- [31] Undang-Undang Nomor 36 tahun 2009 tentang Kesehatan.
- [32] Farmakope Indonesia VI, Kementerian Kesehatan RI, 2020.
- [33] Suplemen II Farmakope Indonesia VI, Kementerian Kesehatan RI, 2023.
- [34] "FDA Philippines," [Online]. Available: <https://www.fda.gov.ph/fda-statement-on-diethylene-glycol-and-ethylene-glycol-contaminated-cough-and-cold-syrup-manufactured-by-maiden-pharmaceuticals-ltd/>. [Accessed 20 December 2022].
- [35] "Drug Regulatory Authority of Pakistan," 21 October 2022. [Online]. Available: [https://www.dra.gov.pk/safety\\_info/safety\\_communication/safety\\_updates/drug-impurity-alert-compulsory-testing-of-solvents-glycerin-propylene-glycol-sorbitol-used-in-oral-preparations-for-presence-of-any-toxic-impurities-e-g-diethylene-glycol-deg-ethylene-](https://www.dra.gov.pk/safety_info/safety_communication/safety_updates/drug-impurity-alert-compulsory-testing-of-solvents-glycerin-propylene-glycol-sorbitol-used-in-oral-preparations-for-presence-of-any-toxic-impurities-e-g-diethylene-glycol-deg-ethylene-). [Accessed 30 December 2022].
- [36] "Substances that may be used in Listed medicines in Australia," TGA Health Safety Regulation, December 2007.
- [37] "Government of Canada. Ethylene glycol," 21 April 2010. [Online]. Available: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/chemical-substances/fact-sheets/chemicals-glance/ethylene-glycol.html>. [Accessed 30 December 2022].
- [38] USP Pharmacopeia 43 NF 38, 2022.

**Lampiran 1. Persyaratan Keamanan dan Mutu Pre-Market dan Penilaian Mandiri pada Post-Market Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan, dan Obat Kuasi**

No	Daftar Dokumen Verifikasi	Persyaratan Keamanan dan Mutu Pre-Market dan Penilaian Mandiri pada Rilis Produk OT dan SK	Peraturan yang berlaku
			Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan dan Obat Kuasi
1.	Formula dengan mencantumkan semua bahan baku dan bahan tambahan dilengkapi dengan informasi sumber bahan baku (produsen bahan baku dan pemasok). Penggunaan 5 (lima) bahan pelarut (Propilen Glikol, Polietilen Glikol, Gliserin, Larutan Sorbitol, Larutan Maltitol) harus memenuhi persyaratan/spesifikasi <i>pharmaceutical grade</i>	✓	1. Kewajiban menyerahkan <i>Certificate of Analysis</i> (CoA) bahan aktif dan bahan tambahan serta pengujian di laboratorium terakreditasi sebagaimana diatur dalam Peraturan BPOM No.10/2021 tentang Standar Kegiatan Usaha dan Produk pada Penyelenggaraan Perizinan Berusaha Berbasis Risiko Sektor Obat dan Makanan, bagian Persyaratan Khusus/Teknis, dokumen yang harus dilampirkan yaitu diantaranya:
2.	Daftar pemasok bahan baku (bahan aktif dan tambahan) 5 (lima) bahan pelarut yang disetujui oleh <i>quality assurance</i> / penanggung jawab teknis (PJT). Bahan baku tidak berasal dari pemasok yang sedang dalam tindak lanjut pengawasan BPOM	✓	a. Formula produk lengkap bahan aktif dan tambahan b. Spesifikasi bahan baku dan hasil pengujiannya meliputi: 1) CoA dan spesifikasi bahan baku dari produsen bahan baku; 2) identifikasi bahan baku simplisia/ekstrak seperti hasil kromatogram bila diperlukan;
3.	Sertifikat analisis bahan baku Lima (5) bahan pelarut yang diterbitkan oleh laboratorium terakreditasi untuk produsen produk jadi	✓	2. Spesifikasi produk jadi dan hasil pengujiannya yang memuat spesifikasi, metode analisis, dan hasil pengujian yang memenuhi ketentuan keamanan dan

No	Daftar Dokumen Verifikasi	Persyaratan Keamanan dan Mutu Pre-Market dan Penilaian Mandiri pada Rilis Produk OT dan SK	Peraturan yang berlaku
			Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan dan Obat Kuasi
	dengan hasil uji cemaran EG dan DEG memenuhi syarat sesuai kompendial dan telah melampirkan kontrak kerjasama		mutu yang mengacu pada Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai Persyaratan Keamanan dan Mutu Obat Tradisional, dan Suplemen Kesehatan.
	Sertifikat analisis bahan baku Lima (5) bahan pelarut dari produsen bahan baku, dengan hasil uji cemaran EG dan DEG memenuhi syarat sesuai kompendial	✓	<p>2. Berdasarkan Peraturan BPOM Nomor 25 Tahun 2021, Cara Pembuatan Obat Tradisional yang Baik (CPOTB) terdiri dari 12 aspek dan 4 annex. Klausul CPOTB yang dapat diacu antara lain:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Pada Bab VII tentang Pengawasan Mutu, disebutkan bahwa identitas dan kualitas bahan/produk obat tradisional mengacu pada pedoman nasional atau internasional, atau monografi farmakope yang relevan dan terbaru.</li> <li>b. Pada Bab VIII tentang Inspeksi Diri, Audit Mutu, dan Audit Persetujuan Pemasok, disebutkan bahwa pemasok perlu dievaluasi dengan mempertimbangkan riwayat pemasok dan sifat bahan yang dipasok, serta audit pemenuhan standar CPOTB jika diperlukan. Evaluasi dilakukan sebelum pemasok disetujui, dan dilakukan secara berkala setelah pemasok ditetapkan. Evaluasi</li> </ol>

No	Daftar Dokumen Verifikasi	Persyaratan Keamanan dan Mutu Pre-Market dan Penilaian Mandiri pada Rilis Produk OT dan SK	Peraturan yang berlaku
			Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan dan Obat Kuasi
			hendaknya mempertimbangkan riwayat pemasok dan sifat bahan yang dipasok. Jika audit diperlukan, audit tersebut hendaknya menetapkan kemampuan pemasok dalam pemenuhan standar CPOTB. berkaitan dengan bahan aktif obat tradisional, Audit hendaklah dilakukan terhadap pabrik pembuat dan distributor bahan aktif obat tradisional untuk memastikan bahwa mereka memenuhi Pedoman Cara Pembuatan Bahan Aktif Obat Tradisional yang Baik (CPBAOTB) dan peredaran obat tradisional. Pemegang izin pembuatan hendaklah memverifikasi kepatuhan tersebut.
4.	Kartu stok bahan baku 5 (lima) bahan pelarut, termasuk ketelusuran produk jadi yang telah diproduksi menggunakan bahan baku tersebut.	o	Peraturan BPOM No. 25 tahun 2021 tentang Penerapan Cara Pembuatan Obat Tradisional yang Baik, Bab V Produksi, bagian Penyimpanan Bahan Awal, Bahan Pengemas, Produk Antara, Produk Ruahan dan Produk Jadi. 5.213 Tiap bets bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi yang disimpan di area gudang hendaklah mempunyai kartu stok. Kartu

No	Daftar Dokumen Verifikasi	Persyaratan Keamanan dan Mutu Pre-Market dan Penilaian Mandiri pada Rilis Produk OT dan SK	Peraturan yang berlaku
			Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan dan Obat Kuasi
			stok tersebut hendaklah secara berkala direkonsiliasi dan bila ditemukan perbedaan hendaklah dicatat dan dijustifikasi bila jumlah yang disetujui untuk pemakaian berbeda dari jumlah pada saat penerimaan atau pengiriman. Hal ini hendaklah didokumentasikan dengan penjelasan tertulis.
5.	Data kesesuaian spesifikasi dengan standar kompendial terkini (contoh: Farmakope Indonesia, atau kompendial resmi lainnya), serta untuk OT SK kesesuaian dengan data registrasi terakhir	o	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Permenkes No. 007/2012 tentang Registrasi Obat Tradisional, bahwa Obat Tradisional yang dapat diberikan izin edar harus memenuhi kriteria sebagai berikut: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. menggunakan bahan yang memenuhi persyaratan keamanan dan mutu;</li> <li>b. dibuat dengan menerapkan CPOTB;</li> <li>c. memenuhi persyaratan Farmakope Herbal Indonesia atau persyaratan lain yang diakui;</li> <li>d. berkhasiat yang dibuktikan secara empiris, turun temurun, dan/atau secara ilmiah; dan</li> <li>e. penandaan berisi informasi yang objektif, lengkap, dan tidak menyesatkan.</li> </ol> </li> <li>2. Peraturan BPOM No. 25 tahun 2021 Tentang Penerapan Cara Pembuatan Obat Tradisional yang Baik:</li> </ol>



No	Daftar Dokumen Verifikasi	Persyaratan Keamanan dan Mutu Pre-Market dan Penilaian Mandiri pada Rilis Produk OT dan SK	Peraturan yang berlaku
			Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan dan Obat Kuasi
			<p>a. BAB V PRODUKSI</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bagian excipien, bahwa excipien dan pemasok excipien hendaklah dikendalikan secara tepat berdasarkan hasil penilaian risiko mutu yang resmi. Penilaian risiko mutu dapat mengacu pada Pedoman PIC/S mengenai pelaksanaan penilaian risiko untuk pemastian penerapan cara pembuatan yang baik untuk excipien Obat Tradisional untuk penggunaan manusia atau pedoman internasional lain terkait.</li> <li>- Butir 5.29 Sebelum diluluskan untuk digunakan, tiap bahan awal hendaklah memenuhi spesifikasi dan diberi label dengan nama yang dinyatakan dalam spesifikasi. Singkatan, kode ataupun nama yang tidak resmi tidak boleh dipakai.</li> <li>- 5.34 Sampel bahan awal hendaklah diuji pemenuhannya terhadap spesifikasi.</li> <li>- Bahan awal (dalam glossarium Aneks 4 Manajemen Risiko Mutu) adalah bahan aktif Obat Tradisional dan excipien.</li> </ul>

No	Daftar Dokumen Verifikasi	Persyaratan Keamanan dan Mutu Pre-Market dan Penilaian Mandiri pada Rilis Produk OT dan SK	Peraturan yang berlaku
			Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan dan Obat Kuasi
			<p>b. BAB VII PENGAWASAN MUTU butir 7.16, bahwa Identitas dan kualitas bahan/produk Obat Tradisional hendaklah ditentukan menurut pedoman nasional atau internasional mengenai kualitas dan spesifikasi Obat Tradisional yang relevan dan terbaru, dan di mana relevan merujuk ke monografi farmakope yang spesifik.</p> <p>3. Peraturan KBPOM Nomor.HK.00.05.41.1384 tahun 2005 tentang Kriteria dan Tata Laksana Pendaftaran Obat Tradisional</p> <p>Pasal 4</p> <p>Untuk dapat memiliki izin edar sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 obat tradisional obat herbal terstandar dan fitofarmaka harus memenuhi kriteria sebagai berikut:</p> <p>a. menggunakan bahan berkhasiat dan bahan tambahan yang memenuhi persyaratan mutu, keamanan dan kemanfaatan/ khasiat;</p> <p>b. dibuat sesuai dengan ketentuan tentang Pedoman Cara Pembuatan Obat Tradisional yang Baik atau Cara Pembuatan Obat yang Baik yang berlaku;</p>

No	Daftar Dokumen Verifikasi	Persyaratan Keamanan dan Mutu Pre-Market dan Penilaian Mandiri pada Rilis Produk OT dan SK	Peraturan yang berlaku
			Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan dan Obat Kuasi
			<p>c. penandaan berisi informasi yang lengkap dan obyektif yang dapat menjamin penggunaan</p> <p>d. obat tradisional, obat herbal terstandar dan fitofarmaka secara tepat, rasional dan aman sesuai dengan hasil evaluasi dalam rangka pendaftaran</p> <p>4. Peraturan BPOM No 32 tahun 2022 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Suplemen Kesehatan Bagian Kedua Keamanan, Manfaat, dan Mutu Pasal 3</p> <p>(1) Kriteria keamanan, manfaat, dan mutu sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 meliputi:</p> <p>a. penggunaan bahan baku sesuai dengan ketentuan Farmakope Indonesia, Farmakope Herbal Indonesia, farmakope negara lain atau referensi ilmiah yang diakui;</p> <p>b. pembuktian keamanan dan manfaat melalui empiris dan/atau ilmiah; dan</p> <p>c. penerapan Cara Pembuatan yang Baik dilaksanakan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.</p>

No	Daftar Dokumen Verifikasi	Persyaratan Keamanan dan Mutu Pre-Market dan Penilaian Mandiri pada Rilis Produk OT dan SK	Peraturan yang berlaku
			Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan dan Obat Kuasi
6.	Catatan pengelolaan bets tiap produk sirup OT SK yang menggunakan bahan baku 5 (lima) bahan pelarut	o	<p>Peraturan BPOM No. 25 tahun 2021 Tentang Penerapan Cara Pembuatan Obat Tradisional yang Baik</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dokumen operasional dan terkait implementasi CPOTB. Untuk mengetahui tahapan pembuatan sudah tercantum pada dokumen cara pembuatan.</li> <li>2. Catatan pengolahan bets tersedia apabila produk sudah beredar di pasaran, untuk produk dalam proses pengembangan/registrasi kemungkinan belum memiliki catatan pengolahan bets.</li> <li>3. Klausul 10.22 Bab X Dokumentasi Bagian Catatan Pengolahan Bets butir 10.22 bahwa Catatan Pengolahan Bets hendaklah tersedia untuk tiap bets yang diolah. Dokumen ini hendaklah dibuat berdasarkan bagian relevan dari Formula Pembuatan dan Prosedur Pengolahan Induk yang disetujui.</li> </ol>
7.	Prosedur Pengujian bahan baku dengan mencantumkan referensi/kompendial terkini.	o	Peraturan BPOM No.10/2021 tentang Standar Kegiatan Usaha dan Produk pada Penyelenggaraan Perizinan Berusaha Berbasis Risiko Sektor Obat dan

No	Daftar Dokumen Verifikasi	Persyaratan Keamanan dan Mutu Pre-Market dan Penilaian Mandiri pada Rilis Produk OT dan SK	Peraturan yang berlaku
			Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan dan Obat Kuasi
8.	Prosedur Pengujian cemaran EG DEG pada produk jadi, sesuai referensi/kompendial terkini.	o	<p>Makanan, bagian Persyaratan Khusus/Teknis, yaitu diantaranya harus dilampirkan :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dokumen mutu berupa spesifikasi dan hasil pengujian bahan baku dan produk jadi dari produsen di negara asal;</li> <li>2. Hasil pengujian mutu produk jadi dari laboratorium yang terakreditasi di Indonesia dan/atau laboratorium internal yang diakui oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan sesuai dengan ruang lingkup uji</li> </ol> <p>Peraturan BPOM No. 25 tahun 2021 Tentang Penerapan Cara Pembuatan Obat Tradisional yang Baik</p> <p>Aneks 2 Cara Pembuatan Bahan Aktif Obat Tradisional yang Baik Bagian Pengawasan Mutu yaitu:</p> <p>11.3 Seluruh spesifikasi, pola pengambilan sampel dan prosedur pengujian hendaklah dibuat secara ilmiah dan sesuai untuk memastikan bahwa bahan awal, produk antara, Bahan Aktif Obat Tradisional (BAOT) serta bahan pengemas dan label memenuhi standar mutu yang ditetapkan dan/atau kemurnian. Spesifikasi, pola</p>

No	Daftar Dokumen Verifikasi	Persyaratan Keamanan dan Mutu Pre-Market dan Penilaian Mandiri pada Rilis Produk OT dan SK	Peraturan yang berlaku
			Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan dan Obat Kuasi
			<p>pengambilan sampel dan prosedur pengujian, termasuk perubahannya hendaklah disiapkan oleh unit organisasi yang sesuai dan dikaji serta disetujui oleh Unit Mutu</p> <p>11.4 Spesifikasi yang sesuai hendaklah ditetapkan untuk Bahan Aktif Obat Tradisional (BAOT) sesuai standar yang diakui dan konsisten dengan proses pembuatan. Spesifikasi hendaklah mencakup pengendalian impuritas (misal impuritas organik, impuritas anorganik dan pelarut residual). Jika BAOT memiliki spesifikasi untuk kemurnian mikroba, batas bertindak yang sesuai untuk angka mikroba total dan organisme yang tidak diharapkan hendaklah ditetapkan dan dipenuhi.</p>
9.	Prosedur pengambilan sampel pertinggal disertai catatan/ log book penyimpanan sampel pertinggal 5 (lima) bahan pelarut.	o	<p>Peraturan BPOM No. 25 tahun 2021 Tentang Penerapan Cara Pembuatan Obat Tradisional yang Baik:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bab I Sistem Mutu Industri Obat Tradisional Bagian Pengawasan Mutu butir g) sampel pertinggal bahan awal dan produk jadi disimpan dalam jumlah yang cukup sesuai Aneks 3</li> </ul>

No	Daftar Dokumen Verifikasi	Persyaratan Keamanan dan Mutu Pre-Market dan Penilaian Mandiri pada Rilis Produk OT dan SK	Peraturan yang berlaku
			Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan dan Obat Kuasi
			<p>Sampel Pembanding dan Sampel Peninggal, untuk pengujian ulang di kemudian hari, bila perlu. Sampel produk jadi disimpan dalam kemasan akhir.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bab VII Pengawasan Mutu Bagian Pengambilan Sampel : <ul style="list-style-type: none"> <li>7.12 Disebabkan sifatnya yang heterogen secara alami, pengambilan sampel bahan/produk Obat Tradisional hendaklah dilaksanakan hati-hati oleh personil yang memiliki keahlian khusus. Masing-masing bets hendaklah diidentifikasi menggunakan dokumentasi sendiri.</li> <li>7.13 Kegiatan pengambilan sampel hendaklah dilaksanakan dan dicatat sesuai dengan prosedur tertulis</li> <li>7.20. Ketentuan lebih lanjut mengenai sampel pembanding dan sampel peninggal dijelaskan dalam Aneks 3 Sampel Pembanding dan Sampel Peninggal.</li> </ul> </li> <li>- Aneks 3 tentang Sampel Pembanding dan sampel Peninggal</li> </ul>

No	Daftar Dokumen Verifikasi	Persyaratan Keamanan dan Mutu Pre-Market dan Penilaian Mandiri pada Rilis Produk OT dan SK	Peraturan yang berlaku
			Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan dan Obat Kuasi
10.	Hasil pengujian sampel pertinggal 5 (lima) bahan pelarut dan/ atau produk jadi yang beredar di pasaran sesuai dengan prioritas produk yang telah ditetapkan.	o	<p>Peraturan BPOM No. 25 tahun 2021 Tentang Penerapan Cara Pembuatan Obat Tradisional yang Baik</p> <p>Bab VII Pengawasan Mutu Bagian Persyaratan Pengujian</p> <p>7.42 Sebelum meluluskan bahan awal atau bahan pengemas untuk digunakan, kepala bagian Pengawasan Mutu hendaklah memastikan bahwa bahan tersebut telah diuji kesesuaiannya terhadap spesifikasi untuk identitas, kekuatan, kemurnian dan parameter mutu lain</p> <p>7.43 Terhadap tiap bets produk jadi hendaklah dilakukan pengujian laboratorium atas kesesuaian terhadap spesifikasi produk jadinya, sebelum diluluskan</p> <p>Bab X Dokumentasi Bagian Pengujian:</p> <p>10.28 Hendaklah tersedia prosedur tertulis untuk pengujian bahan dan produk yang diperoleh dari tiap tahap produksi yang menguraikan metode dan alat yang harus digunakan. Pengujian yang dilaksanakan hendaklah dicatat.</p>



No	Daftar Dokumen Verifikasi	Persyaratan Keamanan dan Mutu Pre-Market dan Penilaian Mandiri pada Rilis Produk OT dan SK	Peraturan yang berlaku
			Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan dan Obat Kuasi
11.	Laporan Validasi/Verifikasi Metode analisis pengujian kadar cemaran EG dan DEG.	o	<p>Peraturan BPOM No. 25 Tahun 2021 Tentang Penerapan Cara Pembuatan Obat Tradisional yang Baik Bab XII Kualifikasi dan Validasi Bagian Validasi Metode Analisis</p> <p>12.75 Semua metode analisis yang digunakan dalam kualifikasi, validasi, atau pembersihan hendaklah divalidasi dengan batas deteksi dan kuantifikasi yang tepat, jika perlu, seperti yang didefinisikan pada Bab VII Pengawasan Mutu.</p> <p>12.76 Jika pengujian mikroba dilakukan, metode analisis hendaklah divalidasi untuk memastikan bahwa produk tidak mempengaruhi perolehan kembali mikroorganisme.</p> <p>12.77 Bila pengujian mikroba permukaan dilakukan di ruang bersih, hendaklah dilakukan validasi terhadap metode analisis untuk memastikan bahwa bahan sanitasi tidak mempengaruhi perolehan kembali mikroorganisme.</p>
12.	Hasil uji cemaran EG DEG pada bahan baku dan/atau produk jadi yang telah ditandatangani PJT/APJ/Kepala QC untuk pelaksanaan pengujian yang dilakukan di	<p>✓</p> <p>o</p>	Peraturan BPOM No. 25 Tahun 2021 Tentang Penerapan Cara Pembuatan Obat Tradisional yang Baik Bab VII Pengawasan Mutu Bagian Pengujian

No	Daftar Dokumen Verifikasi	Persyaratan Keamanan dan Mutu Pre-Market dan Penilaian Mandiri pada Rilis Produk OT dan SK	Peraturan yang berlaku
			Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan dan Obat Kuasi
	Laboratorium internal atau Penanggung Jawab Laboratorium untuk pelaksanaan pengujian di Laboratorium terakreditasi, yang disertai kromatogram dan raw data/ catatan pengujian		<p>7.34 Pengujian yang dilakukan hendaklah dicatat dan catatannya hendaklah mencakup paling sedikit data sebagai berikut</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) nama bahan atau produk dan, di mana perlu, bentuk sediaan;</li> <li>b) nomor bets dan, di mana relevan, pabrik pembuat dan/atau pemasok</li> <li>c) rujukan spesifikasi dan prosedur pengujian yang relevan;</li> <li>d) hasil pengujian, termasuk pengamatan dan kalkulasi, dan acuan kepada semua sertifikat analisis;</li> <li>e) tanggal pengujian;</li> <li>f) paraf personel yang melaksanakan pengujian;</li> <li>g) paraf personel yang melakukan verifikasi terhadap pengujian dan kalkulasi, di mana perlu;</li> <li>h) pernyataan pelulusan atau penolakan (atau keputusan status lain) yang jelas dan tanda tangan personel yang bertanggung jawab yang dilengkapi dengan tanggal;</li> </ul> <p>7.35 Semua pengawasan selama-proses, termasuk yang dilakukan di dalam area produksi oleh personel produksi, hendaklah dilaksanakan</p>

No	Daftar Dokumen Verifikasi	Persyaratan Keamanan dan Mutu Pre-Market dan Penilaian Mandiri pada Rilis Produk OT dan SK	Peraturan yang berlaku
			Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan dan Obat Kuasi
			menurut metode yang disetujui kepala Pengawasan Mutu dan hasilnya dicatat.
13.	Untuk pengujian pihak ketiga, agar menyampaikan hasil kualifikasi termasuk kontrak pengujian dengan laboratorium pihak ketiga.	o	Peraturan BPOM No. 25 Tahun 2021 Tentang Penerapan Cara Pembuatan Obat Tradisional yang Baik Bab XI Kegiatan Alih Daya

Keterangan:

✓ : Dipersyaratkan saat registrasi

o : Diperiksa saat pengawasan post market