

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

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase, yang dihitung terhadap zat anhidrat, C₁₂H₂₄O₁₁ dan C₆H₁₄O₆ dengan rumus:

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

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

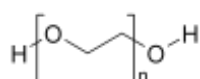
Wadah dan penyimpanan Simpan dalam wadah yang tertutup baik.

POLIETILEN GLIKOL

PEG

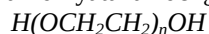
Makrogol

Polyethylene Glycol



Polietilen glikol [25322-68-3]

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



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

Pemerian Umumnya ditentukan dengan bilangan

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

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

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

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

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

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

Tambahan persyaratan

Baku pembanding Dietilen glikol BPFI. Etilen glikol BPFI.

Kesempurnaan melarut dan warna larutan

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

Perubahan

Kekentalan <1051> Lakukan uji kentalan dengan menggunakan viskosimeter kapiler dengan waktu aliran tidak kurang dari 200 detik, dan suhu tangas cairan dijaga pada 98,9° ± 0,3°. Batas-batas kekentalan dinyatakan dalam tabel berikut. Untuk polietilen glikol yang tidak terdapat dalam tabel, hitung **batas** kekentalannya dengan interpolasi.

Bobot Molekul Nominal Rata-rata	Rentang Kekentalan Sentistokes	Bobot Molekul Nominal Rata-rata	Rentang Kekentalan Sentistokes
200	3,9 hingga 4,8	2400	49 hingga 65
300	5,4 hingga 6,4	2500	51 hingga 70
400	6,8 hingga 8,0	2600	54 hingga 74
500	8,3 hingga 9,6	2700	57 hingga 78

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

Hilangkan persyaratan

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

Perubahan

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

Perubahan

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

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

Hilangkan persyaratan

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

Perubahan

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

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

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

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

gas pembawa. Laju alir lebih kurang 50 mL per menit.

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

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

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

Hitung persentase dietilen glikol dengan rumus:

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

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

Perubahan

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

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

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

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

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

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

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

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

Perubahan

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

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

Larutan baku [Perhatian Etilen oksida dan 1,4-dioksan beracun dan mudah terbakar. Persiapkan larutan dalam lemari asam yang berventilasi baik]. Masukkan 4,90 g *"Stripped"* Polietilen glikol 400 ke dalam vial *"headspace"* 22-mL yang telah ditara dan dapat ditutup. Tambahkan 48 µL 1,4-dioksan setara dengan 50,0 mg 1,4-dioksan P. Tutup dan segel. Lanjutkan penyiapan etilen oksida sebagai berikut:

Etilen oksida bersifat gas pada suhu ruang. Biasanya disimpan dalam tabung silinder gas atau dalam *"metal pressure bomb"* kecil. Dinginkan silinder dalam lemari pendingin sebelum digunakan. Pindahkan sejumlah lebih kurang 5 mL etilen oksida

cair ke dalam gelas piala 100 mL yang didinginkan dalam es. Menggunakan siring kromatografi kedap gas yang sudah didinginkan dalam lemari pendingin, pindahkan 57 µL etilen oksida cair setara dengan 50,0 mg etilen oksida, masukkan ke dalam campuran vial *"headspace"*, campur. Pindahkan 2 mL larutan menggunakan siring ke dalam gelas piala 5 mL. Pindahkan 1,0 mL larutan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *"Stripped"* Polietilen glikol 400 sampai tanda. Pipet 10,0 mL larutan ini, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *"Stripped"* Polietilen glikol 400 sampai tanda, campur, diperoleh larutan baku dengan kadar 10 µg per g untuk etilen oksida dan 1,4-dioksan. Pipet 1,0 mL larutan baku, masukkan ke dalam vial *"headspace"* 22-mL, segel dengan septum silikon.

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

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

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf gas dilengkapi dengan *"headspace autosampler"* penyeimbang tekanan otomatis, detektor ionisasi nyala dan kolom kapiler dari leburan silika 0,32 mm x 50 m berisi bahan pengisi G27 dengan ukuran partikel 5 µm sebagai fase diam. Atur suhu detektor 250°, suhu injektor 85°, suhu kolom dari 70° hingga 250° dengan kenaikan suhu 10° per menit dan detektor pada suhu 250°. Gunakan *helium P* sebagai gas pembawa dengan laju alir lebih kurang 2,9 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera dalam prosedur. Waktu retensi relatif asetaldehida dan etilen oksida berturut-turut 0,9 dan 1,0; resolusi antara puncak asetaldehida dan puncak etilen oksida tidak kurang dari 1,3.

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

berturut-turut lebih kurang 1,0 dan 3,4. Respons puncak etilen oksida dan 1,4-dioksan dari *Larutan uji* tidak lebih dari *Larutan baku*.

Perubahan

Penetapan kadar

Bobot molekul rata-rata

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

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

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

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

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

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

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

Tambahan persyaratan

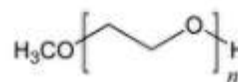
Penandaan Pada etiket dicantumkan bobot molekul rata-rata polietilen glikol, nama dan jumlah antioksidan yang ditambahkan.

Tambahan Monografi

POLIETILEN GLIKOL

MONOMETIL ETHER

Polyethylene Glycol Monomethyl Ether



Polietilen glikol monometil eter [9004-74-4]

Polietilen glikol monometil eter adalah suatu polimer tambahan dari etilen oksida dan metanol dinyatakan dengan rumus:



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

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

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

Bentuk padat mempunyai konsistensi seperti malam, putih, praktis tidak berbau dan tidak berasa, atau