

Basahi dan larutkan agar menggunakan air murni, dan panaskan hingga mendidih dengan pengadukan secara terus menerus. Jika diperlukan, atur pH sehingga setelah sterilisasi menjadi $7,3 \pm 0,2$ pada suhu 25° . Sterilisasi menggunakan otoklaf dengan siklus yang tervalidasi. Dinginkan hingga mencapai $45-50^\circ$, bila perlu tambahkan gentamisin sulfat yang setara dengan 20 mg gentamisin basa, dan tuang ke dalam cawan Petri.

Tambahan lampiran

PENGUJIAN MIKROBIOLOGI SEDIAAN NONSTERIL: KRITERIA KEBERTERIMAAN SEDIAAN DAN BAHAN BAKU UNTUK PENGGUNAAN FARMASI <54>

Adanya mikroba tertentu dalam sediaan nonsteril dapat berpotensi mengurangi atau bahkan menonaktifkan aktivitas sediaan terapeutik dan berpotensi memberi dampak buruk bagi kesehatan pengguna. Oleh karena itu, industri harus memastikan jumlah cemaran mikroba yang rendah dalam obat jadi dengan menerapkan pedoman Cara

Pembuatan Obat yang Baik selama pembuatan, penyimpanan, dan distribusi sediaan farmasi.

Uji mikroba sediaan nonsteril dilakukan sesuai dengan metode pada *Pengujian mikrobiologi sediaan nonsteril: Uji penghitungan mikroba* <52> dan *Pengujian mikrobiologi sediaan nonsteril: Uji mikroba spesifik* <53>. Kriteria keberterimaan untuk sediaan farmasi nonsteril berdasarkan Angka Lempeng Total (ALT) dan Angka Kapang Khamir (AKK) tertera pada *Tabel 1* dan 2. Kriteria keberterimaan berdasarkan pada hasil masing-masing uji atau rata-rata replikasi uji ketika replikasi dilakukan (misalnya, metode lempeng).

Apabila dipersyaratkan kriteria keberterimaan untuk uji mikrobiologi, dapat diinterpretasikan sebagai berikut:

- 10^1 koloni: maksimum penghitungan yang dapat diterima = 20;
- 10^2 koloni: maksimum penghitungan yang dapat diterima = 200;
- 10^3 koloni: maksimum penghitungan yang dapat diterima = 2000; dan seterusnya.

Tabel 1. Kriteria Keberterimaan untuk Uji Mikrobiologi Sediaan Nonsteril

Rute Pemberian	Angka Lempeng Total (koloni per gram atau koloni per mL)	Angka Kapang Khamir (koloni per gram atau koloni per mL)	Mikroba Spesifik
Sediaan oral dengan pembawa bukan air	10^3	10^2	<i>Escherichia coli</i> : negatif per gram atau per mL
Sediaan oral dengan pembawa air	10^2	10^1	<i>Escherichia coli</i> : negatif per gram atau per mL
Sediaan rektal	10^3	10^2	-
Sediaan untuk mukosa oral	10^2	10^1	<i>Staphylococcus aureus</i> : negatif per gram atau per mL
			<i>Pseudomonas aeruginosa</i> : negatif per gram atau per mL
Sediaan untuk gigi	10^2	10^1	<i>Staphylococcus aureus</i> : negatif per gram atau per mL
			<i>Pseudomonas aeruginosa</i> : negatif per gram atau per mL
Sediaan untuk kulit	10^2	10^1	<i>Staphylococcus aureus</i> : negatif per gram atau per mL
			<i>Pseudomonas aeruginosa</i> : negatif per gram atau per mL
Sediaan untuk hidung	10^2	10^1	<i>Staphylococcus aureus</i> : negatif per gram atau per mL
			<i>Pseudomonas aeruginosa</i> : negatif per gram atau per mL

Rute Pemberian	Angka Lempeng Total (koloni per gram atau koloni per mL)	Angka Kapang Khamir (koloni per gram atau koloni per mL)	Mikroba Spesifik
Sediaan untuk telinga	10^2	10^1	<i>Staphylococcus aureus</i> : negatif per gram atau per mL
			<i>Pseudomonas aeruginosa</i> : negatif per gram atau per mL
Sediaan untuk vagina	10^2	10^1	<i>Staphylococcus aureus</i> : negatif per gram atau per mL
			<i>Pseudomonas aeruginosa</i> : negatif per gram atau per mL
			<i>Candida albicans</i> : negatif per gram atau per mL
Sediaan transdermal (batas untuk satu <i>patch</i> termasuk lapisan perekat dan penutup)	10^2	10^1	<i>Staphylococcus aureus</i> : negatif per <i>patch</i>
			<i>Pseudomonas aeruginosa</i> : negatif per <i>patch</i>
Sediaan inhalasi (persyaratan khusus berlaku untuk sediaan nebulizer)	10^2	10^1	<i>Staphylococcus aureus</i> : negatif per gram atau per mL
			<i>Pseudomonas aeruginosa</i> : negatif per gram atau per mL
			Bakteri Gram-Negatif <i>Bile-tolerant</i> : negatif per gram atau per mL

Tabel 2. Kriteria Keberterimaan untuk Uji Mikrobiologi Bahan Baku Nonsteril untuk Penggunaan Farmasi

	Angka Lempeng Total (koloni per gram atau koloni per mL)	Angka Kapang Khamir (koloni per gram atau koloni per mL)
Bahan untuk penggunaan farmasi	10^3	10^2

Tabel 1 meliputi daftar mikroba spesifik dan kriteria keberterimaan yang ditetapkan. Jenis mikroba spesifik dan kriteria keberterimaan yang ditetapkan pada *Tabel 1* tidak membatasi untuk dilakukannya uji mikroba lain bila diperlukan untuk sediaan tertentu tergantung pada sifat bahan awal dan proses produksi.

Jika hasil uji yang dilakukan menunjukkan penghitungan mikroba yang tidak sesuai dengan kriteria pada tingkat interpretasi yang ditentukan, maka digunakan metode yang telah divalidasi dengan batas deteksi sedekat mungkin dengan kriteria keberterimaan.

Selain mikroba yang tertera pada *Tabel 1*, pertimbangan penting untuk pengujian mikroba lain dikaji berdasarkan:

- Penggunaan sediaan: variasi bahaya tergantung rute pemberian (mata, hidung, saluran pernapasan).
- Sifat sediaan: apakah sediaan mendukung pertumbuhan mikroba? Apakah sediaan mengandung pengawet/antimikroba yang memadai?
- Cara penggunaan
- Pengguna: risiko dapat berbeda untuk neonatus, bayi, kondisi lemah.
- Penggunaan agen immunosupresif, kortikosteroid.
- Adanya penyakit, luka, kerusakan organ.

Jika perlu, kajian berbasis risiko terhadap faktor-faktor yang relevan dapat dilakukan oleh personil yang dilatih khusus tentang mikrobiologi dan interpretasi data mikrobiologi. Untuk bahan awal, penilaian mempertimbangkan proses produksi, teknologi pengujian terkini, dan ketersediaan bahan bermutu.

Tambahan lampiran

PENETAPAN AKTIVITAS AIR SEDIAAN NONSTERIL <55>

Penetapan aktivitas air sediaan farmasi nonsteril bertujuan untuk membantu pengambilan keputusan terkait:

- a. Optimasi formulasi sediaan untuk meningkatkan efektivitas antimikroba dari bahan pengawet,
- b. Minimalisasi degradasi zat aktif dalam formulasi sediaan yang rentan terhadap hidrolisis kimia,
- c. Minimalisasi kerentanan formulasi (terutama cairan, salep, losio dan krim) terhadap kontaminasi mikroba, dan
- d. Penyediaan metode yang rasional untuk penurunan frekuensi uji batas mikroba dan penapisan mikroorganisme yang tidak diinginkan dalam pelulusan dan uji stabilitas sediaan menggunakan metode seperti yang tertera pada

Pengujian Mikrobiologi Sediaan Nonsteril: Uji Penghitungan Mikroba <52> dan Pengujian Mikrobiologi Sediaan Nonsteril: Uji Mikroba Spesifik <53>

Penurunan aktivitas air (*water activity*, a_w) sangat membantu mencegah pertumbuhan mikroba dalam sediaan farmasi. Formulasi, proses produksi, dan pengujian sediaan nonsteril perlu mempertimbangkan parameter ini.

Aktivitas air yang rendah telah lama digunakan untuk mengendalikan kerusakan bahan makanan yang disebabkan oleh mikroba. Contoh penurunan kelembaban pada makanan adalah buah kering, sirup, dan acar daging dan sayuran. Aktivitas air yang rendah membuat bahan-bahan ini awet. Karakteristik sediaan lainnya, seperti pH rendah atau tinggi, tidak adanya nutrisi, keberadaan surfaktan, dan penambahan zat antimikroba, serta aktivitas air yang rendah, membantu mencegah pertumbuhan mikroba. Namun, perlu dicatat bahwa banyak mikroorganisme yang resisten, termasuk pembentuk spora *Clostridium spp.*, *Bacillus spp.*, *Salmonella spp.* dan jamur berfilamen, meskipun mikroorganisme tersebut mungkin tidak berkembang biak dalam sediaan obat dengan aktivitas air rendah, namun dapat bertahan dalam sediaan.

Jika memungkinkan saat memformulasikan suatu sediaan oral atau topikal, aktivitas air harus dievaluasi sehingga sediaan obat dapat awet. Sebagai contoh, perubahan kadar natrium klorida, sukrosa, alkohol, propilen glikol, atau gliserin yang kecil dalam formulasi dapat menghasilkan sediaan obat dengan aktivitas air yang rendah sehingga dapat mencegah pertumbuhan mikroorganisme dalam sediaan. Hal ini sangat bermanfaat untuk sediaan dosis ganda yang dapat terkontaminasi pada saat penggunaan. Uji terhadap bahan pengemas harus dilakukan untuk menguji stabilitas sediaan dan memastikan bahwa kemasan melindungi sediaan dari kelembaban yang dapat meningkatkan aktivitas air selama penyimpanan.

Pengurangan frekuensi uji batas mikroba perlu justifikasi melalui penilaian risiko. Penurunan frekuensi uji ini jika disetujui dapat berupa tidak melakukan uji batas mikroba, menerapkan uji mikroba tidak pada semua lot atau penghapusan uji rutin.

Sediaan cair yang tidak mengandung air atau sediaan padat kering tidak mendukung pertumbuhan spora atau mikroba karena aktivitas airnya rendah. Frekuensi pemantauan mikroba dapat ditentukan dengan mengkaji data riwayat pengujian sediaan dan menunjukkan efektivitas pengendalian kontaminasi mikroba pada bahan baku, kandungan air, proses produksi, formulasi, dan sistem pengemasan. Riwayat