

Uji Potensi Antibiotika Neomycin Pada Krim Neomycin Sulfat 5 mg yang Beredar di Indonesia

Neomycin Antibiotic Potential Test in Circulation of 5 mg Neomycin Sulfate Cream in Indonesia

Yulis Adriana^{1*}, Ardy¹

¹Program Studi Farmasi Fakultas Sains dan Teknologi, Institut Sains dan Teknologi Al-Kamal, Jakarta, Indonesia

*E-mail: yulisadriana@yahoo.com

ABSTRAK

Semua sediaan krim neomycin sulfat yang beredar dipasaran Indonesia pada kemasan hanya mencantumkan kandungan dalam neomycin sulfat 5 mg. Padahal yang memberi efek terapi hanya dalam bentuk neomycin. Jumlah kandungan neomycin bergantung ke potensi bahan baku neomycin sulfat yang digunakan. Untuk perhitungan potensi antibiotik krim berdasarkan kandungan neomycin bukan neomycin sulfat. Hal ini yang akan menyebabkan salah tafsir dari pihak regulator dalam melakukan perhitungan jika produk yang ada dipasaran tersebut tidak mencantumkan jumlah kandungan neomycin. Produk krim neomycin yang berada dipasaran Eropa dan India pada label etiket kemasan mencantumkan jumlah kandungan neomycin. Untuk mengetahui jumlah kandungan neomycin, telah dilakukan penelitian uji potensi antibiotik krim neomycin sulfat 5 mg yang beredar di pasaran Indonesia apakah sesuai dengan persyaratan farmakope dengan kadar 90%-135% . Penelitian ini termasuk penelitian eksperimental dengan metoda uji potensi antibiotik secara difusi. Hasil penelitian dari 10 sampel dengan kesetaraan neomycin 3 mg, 3,3 mg, 3,5 dan 4 mg hanya neomycin 3 mg yang memenuhi persyaratan mendekati nilai teoritis 100% . Untuk neomycin 3.3 mg kadar mendekati batas bawah sekitar 90%. Tidak ada satupun sampel krim neomycin sulfat yang memenuhi persyaratan pada kesetaraan 3.5 dan 4 mg. 10 produk krim neomycin sulfat berlabel 1gram pada etiketnya setara dengan neomycin 3 mg.

Kata kunci: neomycin, label etiket, kadar, neomycin sulfat krim

ABSTRACT

All neomycin sulphate cream preparations sent on the Indonesian market on the packaging only include the content in neomycin sulfate 5 mg. Meanwhile, imparts a therapeutic effect only in the form of neomycin. The amount of neomycin content depends on the potential raw material for neomycin sulfate used. To calculate potential. There is no neomycin sulfate. This will cause a misinterpretation of the regulator in calculating products in the market that do not include the amount of neomycin content. Neomycin cream products that are suitable in the European and Indian markets on the label of the label etiquette include the amount of neomycin content. To find out the amount of neomycin content, research has been conducted on the potential test of 5 mg neomycin sulfate cream used in the Indonesian market, following pharmacopoeia demand with 90% content - 135%. This research is an experimental research using the method. The results of the study of 10 samples with equality of neomycin 3 mg, 3.3 mg, 3.5 and 4 mg only neomycin 3 mg that met the requirements reached 100%. For neomycin 3.3 mg the lower limit is around 90%. Equality 3.5 and 4 mg none of the 10 samples met the requirements. Means that of the 10 neomycin sulfate cream products bought the Indonesian market have a claim label of 1 gram of neomycin sulfate cream according to neomycin 3 mg.

Keywords: neomycin, label etiquette, antibiotic potential, neomycin sulfate cream

PENDAHULUAN

Kulit adalah lapisan tubuh yang paling luar dan paling sensitif terhadap berbagai macam benda asing yang datang dari luar dan dapat menyebabkan penyakit. Penyakit kulit biasa disebabkan oleh banyak faktor, diantaranya faktor lingkungan dan pola tingkah laku sehari-hari. Salah satu faktor lingkungan yang menyebabkan penyakit kulit karena adanya infeksi bakteri, jamur, kuman-kuman, parasit maupun virus (1).

Krim yang mengandung antibiotik adalah pilihan yang tepat untuk pengobatan penyakit kulit yang disebabkan oleh infeksi bakteri. Hal ini dikarenakan zat antibiotik yang terkandung dalam krim tersebut

memiliki khasiat mematikan atau menghambat pertumbuhan kuman. Antibiotik adalah zat-zat yang dihasilkan dari fungi atau bakteri yang memiliki khasiat mematikan atau menghambat pertumbuhan mikroba lain, sedangkan toksisitasnya bagi manusia relatif kecil (2)(3)(4)(5).

Antibiotika memberikan efek yang baik jika kadar atau potensinya memenuhi persyaratan. Sediaan obat jadi sebelum dipasarkan dan selama ada di pasaran harus memenuhi persyaratan mutu obat . Sediaan obat yang berkualitas baik akan menunjang tercapainya efek terapeutik yang diharapkan (6)(7).

Neomisin merupakan antibiotika yang bahan bakunya tersedia dalam bentuk garam berupa neomycin sulfat. Berdasarkan monografi yang tercantum di Farmakope Indonesia edisi V dan USP edisi 41 yaitu satu mg neomycin sulfat mengandung tidak kurang 600 µg neomycin. Dari monografi terlihat bahwa kadar (potensi) dihitung terhadap neomycin bukan terhadap neomycin sulfat (8)(9). Dalam monografi tersebut juga dicantumkan bahwa krim neomycin sulfat memiliki potensi antara 90% sampai 135% dihitung terhadap neomycin.

Nilai kandungan neomycin diketahui dari nilai potensi neomycin sulfat yang digunakan pada produksi skala pilot untuk registrasi (pendaftaran) produk ke pihak regulasi. Misal potensi bahan baku neomycin sulfat yang didapatkan dalam pengujian adalah 750 µg/g maka kandungan neomycin dalam mg adalah 5×0.750 mg yaitu 3.75 mg. Pada etiket kemasan dicantumkan satu gram krim neomycin sulfat setara dengan neomycin 3.75 mg. Pada perhitungan potensi antibiotik dihitung terhadap kandungan neomycin (8)(9).

Dari hasil pengamatan hampir semua sediaan krim neomycin sulfat yang berada di pasar Indonesia hanya

mencantumkan label pada etiket kemasan dalam bentuk garamnya yaitu satu gram krim mengandung neomycin sulfat 5 mg, tanpa menjelaskan berapa milligram kandungan dari neomycin pada produk tersebut. Contoh produk Betason-N dengan komposisi yang tercantum di etiket adalah tiap gram krim mengandung Betametason 17-valerat 1 mg dan neomycin sulfat 5 mg.

Jika produk tersebut disampling oleh pihak regulator dan dilakukan pemeriksaan. Hal ini bisa salah penafsiran dan salah dalam perhitungan sehingga bisa menyebabkan potensi (kadar) neomycin tidak memenuhi persyaratan. Pihak regulator akan menghitung berdasarkan apa yang tercantum dalam etiket kemasan 1 g krim mengandung 5 neomycin sulfat. Karena pihak regulator menghitung berdasarkan label yang tersedia pada etiket kemasan dari produk. Seharusnya pada etiket dicantumkan nilai kandungan neomycin yang sesuai label klaim dalam monografi Farmakope Indonesia edisi V dan USP edisi 41.

Produk-produk neomycin sulfat krim yang beredar dipasaran Eropa atau India label etiket tercantum satu gram krim neomycin sulfat 5 mg setara dengan neomycin 3 mg. Dan ada juga yang setara

dengan 3.3 mg, 3.5 mg atau 4 mg. Perbedaan kandungan neomycin ini berdasarkan potensi neomycin pada bahan baku neomycin sulfat yang digunakan pada saat registrasi produk.

Dalam pengujian kadar (potensi) dari krim neomycin sulfat ini dilakukan secara mikrobiologi yaitu dengan pengujian potensi antibiotik. Prinsip penetapan potensi antibiotik dalam sediaan obat adalah membandingkan dosis larutan sediaan uji terhadap dosis larutan baku pembanding yang menghasilkan derajat hambatan yang sama pada mikroorganisme uji (10). Pada Farmakope Indonesia edisi V untuk uji potensi Neomycin dilakukan menggunakan metode lempeng dengan pola uji lima tingkat pengenceran standar dan satu tingkat pengenceran uji (8)(9).

METODE PENELITIAN

Alat

Alat-alat yang digunakan adalah Oven, autoklaf, pH meter, Laminar air flow, tabung reaksi, pipet ukur 1 ml, Labu ukur 100 dan 50 ml, mikro pipet, selinder kertas, pola pencetak silinder, mikro pipet volume, inkubator, selinder baja tahan karat, corong pisah, statis, pipet volume 1 ml dan 5 ml, pipet berskala 5 ml & 25 ml .

Bahan

Bahan –bahan yang digunakan adalah Media antibiotika No 1 dan 11, KH_2PO_4 , K_2HPO_4 , NaCl Fisologis, Aquadestilata, bakteri *Stapylococcus epidermidis* ATCC 12228 dan petroleum benzene dan baku pembanding Neomycin sulfat USP.

Prosedur Kerja

Pengumpulan Sampel Di Lapangan

Sampel yang dikumpulkan dari semua krim neomycin yang sudah memiliki izin edar di Indonesia . Sampel tersebut diambil dari beberapa apotik yang ada dikawasan Jakarta Barat dan Tangerang.

1. Apotek Sejahtera Kutabumi.
 2. Apotek Guna Sehat Kutabumi.
 3. Apotek K24 Pos Pengumben.
 4. Apotek Bugar Puri Kembangan.
 5. Apotek Kimia Farma Karang Tengah
- Jumlah yang terkumpul ada sekitar 10 produk yang diproduksi oleh pabrik farmasi yang ada di Indonesia.

Prosedur Uji Potensi

Perlakuan Baku Pembanding

Mengeringkan di oven vacum neomycin sulfat baku kerja pada suhu 80° tekanan 5 mm Hg selama 3 jam. Ditungkup rapat dan

disimpan dalam wadah yang tidak tembus cahaya.

Prosedur Pelaksanaan

Pola uji potensi adalah 5 + 1 dengan 5 tingkatan konsentrasi pembanding dan satu tingkatan konsentrasi uji. Ini sesuai dengan Farmakope Indonesia edisi V tahun 2014 dan USP 41 tahun 2014.

Pembuatan dapar fosfat pH 8.0 (dapar No.3 ; 0.1 M)

Melarutkan 0.523 g KH_2PO_4 dan 16.73 g K_2HPO_4 dalam 750 ml air, atur pH dengan menambahkan H_3PO_4 18 N atau KOH 10 N hingga pH larutan 8.0. Mengencerkan dengan air hingga 1000 ml.

Pembuatan media no 1 pH 6.6 ± 0.1

Menimbang lebih kurang 7.6 g media antibiotika no.1 ke beaker glass 500 ml. Larutkan dalam air dan atur pH larutan 6.6 ± 0.1 menggunakan NaOH 1 N atau HCl 1 N. Kemudian disterilkan di autoklav selama 15 menit tekanan 15 lbs suhu 121°C . Setelah steril tabung diletakkan dalam keadaan miring agar didapat agar miring. Menyimpan dalam lemari pendingin dalam wadah plastik. Jika akan dipakai untuk uji potensi antibiotik, baru

dikeluarkan dari wadahnya dan bdiarkan pada suhu ruang. Melakukan penanaman Bakteri *Stapylococcus epidermidis* ATCC 12228 dalam LAF dengan api spiritus/bunsen.

Pembuatan media uji antibiotik medium No.11

Menimbang lebih kurang 30.5 g media antibiotika no.11 ke beaker glass 1000 mL. Larutkan dalam air 1000 mL dan menambahkan Natrium hidroksida 1 N dan cek ph nya hingga menjadi 8.3 ± 0.1 . lalu disterilkan dalam autokalf 15 menit pada suhu 121°C tekanan 15 lbs.

Pembuatan larutan standar (S)

Menimbang sejumlah serbuk neomycin sulfat PK setara dengan 200 mg neomycin (dikonversikan ke potensi pembanding). Kemudian memindahkan ke labu ukur 100 ml, larutkan dengan dapar fosfat pH 8.0 hingga 100 ml ($C= 100 \text{ uq/ml}$) (batas waktu penggunaan 30 hari). Menggunakan pipet mikro untuk membuat larutan standar bertingkat S1, S2, S3, S4 dan S5 dengan konsentrasi berurutan dari S1 sampai S5 yaitu 10, 20, 30, 60 dan 120 uq/ml.

Pembuatan larutan uji (U)

Menimbang sejumlah krim setara lebih kurang 5 mg Neomycin atau 1.665 g

sampel krim Neomycin. Kemudian memasukan ke corong pisah 250 ml, dan ditambahkan 50 ml petroleum benzene/petroleum eter, kocok hingga homogen. Sari 4 kali masing-masing dengan 10 ml dapar fosfat pH 8.0 dengan pengocokan masing-masing selama 10 menit. Kemudian fasa air ditampung dalam labu ukur 50 ml, dan ditambahkan dapar fosfat pH 8.0 hingga 50 ml campur (C= 300 µg /ml). Memipet 10 ml larutan di atas ke labu 25 ml (konsentrasi 40 µg/ml).

Uji Kontrol positif dan negatif

Untuk kontrol positif, ditanamkan 1 ose biakan *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 pada setiap media antibiotika no.1 dan media antibiotik no.11 Selanjutnya inkubasi selama 16- 24 jam pada suhu 35- 37 °C dengan posisi cawan petri terbalik. Syarat uji kontrol positif ditemukan adanya pertumbuhan koloni yang baik pada media.

Untuk kontrol negatif, dituangkan 15 - 20 ml media antibiotika no.1 dan media antibiotik no.11 Selanjutnya diinkubasi selama 16- 24 jam pada suhu 35- 37 °C dengan posisi cawan petri terbalik. Syarat uji control negatif tidak ditemukan adanya pertumbuhan koloni pada media.

Penyiapan Inokula

Untuk membuat biakan jasad renik, diambil biakan *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 satu ose, digoreskan ke agar miring media Antibiotik no.1. Kemudian diinkubasikan pada suhu 32 – 35 °C selama 24 jam.

Untuk persiapan suspensi persediaan, diambil *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 dari agar miring 1 ose kemudian digoreskan ke cawan media antibiotik no. 1, dan dibilas dengan larutan NaCl fisiologis steril (0.9% NaCl) sebanyak 5 ml. Permukaan cawan yang sudah dibilas dengan NaCl tersebut diratakan dengan memutar ke kanan dan ke kiri sampai larutan tersebut merata.

Penetapan transmitan 25% terhadap blangko dilakukan dengan mengambil larutan bilasan tersebut sebanyak 800 µg dari suspensi persediaan, kemudian larutan tersebut dimasukkan ke dalam tabung yang sudah berisi 9 ml NaCl fisiologis steril (0.9% NaCl) dan diukur transmitannya pada 580 nm. Perbandingan diatur hingga inokula mempunyai transmitans 25% terhadap Natrium klorida 0. 9% steril sebagai blangko.

Penyiapan Medium untuk inkubasi : menggunakan media antibiotika No. 11.

Menyiapkan 15 cawan petri untuk konsentrasi S1, S2, S4, S5 dan U3. Kemudian 21 ml media antibiotik no.11 dituang ke dalam masing-masing cawan petri (15 cawan petri) dan dibiarkan memadat sebagai lapisan dasar. Setelah itu, ditambahkan 20 µg lapisan inokula. Petri diputar 5 kali ke kiri dan 5 kali ke kanan untuk menyebar ratakan inokula pada permukaan, biarkan agar memadat.

Cara penetapan potensi

Melakukan 3 replikasi untuk dosis S1, S2, S4, S5 dan U3. Enam silinder baja tahan karat ditempatkan di atas permukaan agar biakan dengan menggunakan pola pencetak silinder sedemikian rupa hingga jarak titik tengah antar silinder 25 – 28 mm. Dilanjutkan dengan memasukkan terpisah masing-masing 20 ul larutan pembanding dan larutan uji ke dalam silinder. Semua cawan petri diinkubasi pada 32-35 °C selama 24 jam.

Perhitungan

Untuk pola 5 + 1 perhitungan dilakukan seperti berikut: menghitung hasil koreksi untuk S1, S2, S4 dan S5. Kemudian membuat kurva regresi S1, S2, S3, S4 dan

S5. Setelah didapatkan nilai slope (a) dan intersept (b) dihitung nilai y dengan rumus $y=a+bx$. Nilai x adalah log dosis S3. Nilai Y yang didapatkan dicari nilai YU dengan rumus $YU = [y+ (U-S3U)]$, dimana U= rata-rata diameter uji dan S3U=rata-rata diameter baku pada uji. Nilai XU kemudian dihitung dengan rumus $\frac{y_u-a}{b}$. Nilai yang didapatkan pada XU antilog. Hasil dari antilog dibagi dengan dosis baku dikalikan 100% (didapatkan nilai potensi dalam %) .Untuk nilai potensi dalam µg hasil potensi dalam persen dibagi100% dikali potensi dari bahan baku pembanding.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari hasil pengujian 10 sampel menunjukkan bahwa produk yang mengandung neomycin dalam sediaan krim neomycin sulfat yang beredar, dihitung terhadap neomycin 3 mg, semuanya masih memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia edisi V yaitu 90 % sampai dengan 135 %. Hampir semua potensi (kadar) neomycin mendekati nilai teoritis 100%. Untuk kesetaraan neomycin 3.3 mg menunjukkan bahwa semua produk semuanya masih memenuhi persyaratan kadar tapi hampir semua sediaan krim memiliki kadarnya pada batas bawah.

Pada kesetaraan neomycin 3.5 mg, hanya dua krim yang masih memenuhi persyaratan yaitu betason n dengan kadar 90.0% dan ociderm dengan kadar 90.86%. Dengan kadar pada batas bawah yang beresiko tidak memenuhi persyaratan selama dalam penyimpanan karena pengaruh kelembaban dan suhu bisa menyebabkan penurunan dari potensinya.

Kesetaraan 4.0mg semuanya tidak ada yang memenuhi persyaratan (kadar dibawah 90%). Padahal sampel yang diambil dengan produksi tahun 2018.

Tabel 4. Hasil Uji Potensi Dalam Bentuk Persen(%) terhadap kesetaraan Neomycin 3 mg, 3.3 mg, 3.5 mg dan 4.0 mg

Nama produk	Hasil penetapan kadar potensi antibiotik (%)			
	neomycin 3 mg	neomycin 3.3 mg	neomycin 3.5 mg	neomycin 4,0 mg
Betason-N	105 %	95.46 %	90.00 %	78.75 %
Nisagon Cream	102 %	92.73 %	87.43 %	76.50%
Desolex	103 %	93.64 %	88.29 %	77.25 %
Cinolon	102 %	92.73 %	87.43 %	76.50 %
Ociderm	106 %	96.37 %	90.86 %	79.50%
Benoson	102 %	92.73%	87.43%	76.50%
Bufacort	100 %	90.91 %	85.72 %	75.01 %
Kalcinol	101 %	91.82 %	86.57 %	75.75 %
Fluocort-N	101 %	91.82 %	86.57 %	75.75 %
Bevalex	102 %	92.73%	87.43%	76.50%

Jika perhitungan potensi neomycin terhadap kesetaraan 4.0 mg hasilnya tidak memenuhi persyaratan. Padahal sampel yang diambil dengan produksi tahun 2018 .

Pihak regulator akan melakukan perhitungan sesuai dengan yang tertera pada label etiket dari produk. Dari sini sangat terlihat efek jika tidak

mencantumkan kesetaraan neomycin pada label etiket pada produk.

Tabel 5. Kesetaraan Label etiket 1 gr Krim Neomycin Sulfat 5 mg setara dengan Neomycin 3 mg, 3.3 mg , 3.5 mg atau 4 mg .

Nama produk	3 mg	3.3 mg	3.5 mg	4 mg
Betason-N	√	√	√	
Nisagon Cream	√	√		
Desolex	√	√		
Cinolon	√	√		
Ociderm	√	√	√	
Benoson	√	√		
Bufacort	√	√		
Kalcinol	√	√		
Fluocort-N	√	√		
Bevalex	√	√		

Dari hasil 10 sampel pada tabel tersebut, menunjukkan bahwa semua sediaan krim neomycin sulfat krim setara dengan neomycin 3 mg karena kadar dari 10 produk mendekati nilai teoritis 100%. Maka dari hasil tersebut memenuhi persyaratan yang telah ditentukan agar tidak menimbulkan kekeliruan terhadap kandungan zat neomycin dalam pengujian oleh pihak regulator maka pada label etiket dibuat dengan lengkap “ Setiap 1 gram krim neomycin sulfat 5 mg setara dengan neomycin 3 mg.

Untuk kesetaraan 3.3 mg nilai potensi paling tinggi 96.37 % dan paling rendah 90.91%. Untuk Produk Betason N dan ociderm untuk kesetaraan 3.3 mg nilai potensi masih mendekati nilai teoritis

100%. Untuk produk lain nilai dibatas bawah persyaratan (90%).

Untuk kesetaraan 3.5 mg hanya betason N dan ociderm yang potensinya memenuhi persyaratan tapi sudah dibatas bawah (mendekati kadar 90%). Hampir semua tidak memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia edisi V. Pada kesetaraan 4.0 mg tidak ada satupun yang memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia edisi V.

KESIMPULAN

Produk neomycin krim yang beredar di Indonesia memiliki kesetaraan 3 mg atau 3.3 mg karena sesuai dengan persyaratan Farmakope Indonesia. Untuk kesetaraan 3.5 mg dan 4.0 mg tidak memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia. Perhitungan uji potensi produk neomycin sulfat krim tergantung pada kandungan neomycin dalam produk tersebut maka pada label etiket harus mencantumkan 1 gram krim mengandung 5 mg neomycin sulfat setara dengan neomycin 3 mg atau 3.3 mg atau 3.5 atau 4.0.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih ditujukan pada :

1. Dr. Dede Rukmayadi, S.T, M.T. selaku Rektor Institut Sains dan Teknologi Al-Kamal, Jakarta.
2. Drs. Budi Mulyatno, M.Si., Apt. selaku Dekan Fakultas Institut Sains dan Teknologi Al-Kamal, Jakarta.
3. Drs.R. Muhammad Sadikin, M.M., Apt. selaku Ketua Program Studi Farmasi Institut Sains dan Teknologi Al-Kamal, Jakarta.

DAFTAR PUSTAKA

1. Widodo H. Ilmu Meracik Obat Untuk Apoteker. Yogyakarta: D-Medika; 2013. 168-172. p.
2. Tjay T., Rahardja K. Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya. Jakarta: PT Elex Media Komputindo; 2015.
3. Jawetz E, Melnick J, Adelberg E. Medical Microbiology. Vol. 25. Jakarta: Widya Medika; 2013.
4. Pratiwi S. Mikrobiologi Farmasi. Jakarta: Penerbit Airlangga; 2008.
5. Brooks GF, Butel JS, Morse SA. Mikrobiologi Kedokteran. 23rd ed. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2007.
6. BPOM. Pedoman Cara Pembuatan Obat Yang Baik. V. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan RI; 2012.
7. Syahputri M. Pemastian Mutu Obat. Jakarta: Buku Kedokteran EGC; 2007.
8. Depkes RI. Farmakope Indonesia. V. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2014.
9. USP. The United States Pharmacopeia : the National Formulary. USP 37 NF 32 General Chapter. Rockville: United States Pharmacopeial Convention; 2014.
10. Radji M. Buku Ajar Mikrobiologi Panduan Mahasiswa Farmasi dan Kedokteran. Jakarta: EGC; 2010.