

PEMILIHAN JENIS PELARUT EKTRAKSI PADA PENGUJIAN POTENSI ANTIBIOTIK NEOMISIN KRIM

Fuji Sachara^{1*}, Budi Prasetyo²

¹Balai Besar Pengawas Obat dan Makanan, Medan

²Program Studi Biologi, FST-Universitas Terbuka

Korespondensi: mtg.fuji@gmail.com

ABSTRAK

Neomisin merupakan obat antibiotik yang digunakan untuk mengobati infeksi bakteri gram negatif. Sebagai obat topikal, neomisin tersedia dalam sediaan krim, yaitu campuran antara emulsi minyak dan air, sehingga nyaman digunakan, mampu meresap dengan baik pada kulit, tidak lengket, dan mudah dibersihkan dengan air. Obat antibiotik perlu dilakukan pengujian secara mikrobiologi untuk mengukur efek senyawa terhadap pertumbuhan mikroba uji yang peka melalui proses ekstraksi menggunakan suatu pelarut agar zat aktif terpisahkan dari campurannya. Penelitian bertujuan untuk mengetahui jenis pelarut ekstraksi, yaitu dietil eter, petroleum benzene, dan kloroform yang dapat memberikan hasil uji optimum dalam pengujian potensi obat antibiotik neomisin sediaan krim. Penelitian menggunakan metode eksperimental, terdiri atas tahapan ekstraksi (persiapan sampel) menggunakan metode maserasi melalui ekstraksi cair-cair, dan tahapan penetapan kadar potensi antibiotik menggunakan metode lempeng-silinder. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ketiga jenis pelarut memiliki kemampuan ekstraksi yang berbeda, diketahui dari warna dan volume larutan buffer hasil ekstrak pada fase terdispers. Pelarut kloroform menghasilkan fase terdispers berwarna bening dan volume larutan buffer sesuai dengan volume awal (proporsional) dengan kadar potensi 97,15%, sedangkan kedua pelarut lainnya masih menunjukkan warna dari sampel uji (putih) dan volume larutan buffer tidak proporsional dengan kadar potensi hasil ekstrak dietil eter 80,88% dan petroleum benzene 45,78%. Dengan demikian, kadar potensi optimum diperoleh pada ekstraksi menggunakan pelarut kloroform.

Kata Kunci: Antibiotik, neomisin, metode maserasi, metode lempeng-silinder

ABSTRACT

Neomycin is an antibiotic drug used to treat Gram-negative bacterial infections. As topical medication, neomycin is available as a cream, which is a mixture of oil and water emulsion, so its comfortable to use, absorbs well on the skin, is not sticky, and is easily washed off with water. Antibiotic drug needs to be tested microbiologically to measure the effect of compounds on the growth of sensitive test microbes through an extraction process using a solvent so that the active substance is separated from the mixture. The study aims to determine the ability of diethyl ether, petroleum benzene, and chloroform extraction solvents which can providing the optimum antibiotic potency test result. The study used an experimental method, consisting of the extraction stage (sample preparation) using the maceration method through liquid-liquid extraction, and the determination of antibiotic potency levels using the plate-cylinder method. The results showed that the three types of solvents have different extraction capabilities, known from the colour and volume of the extracted buffer solution in the dispersing phase. Chloroform solvent produces a clear dispersing phase and the volume of buffer solution is in accordance with the intial volume (proportional) with a potency level of 97,15%, while the other solvents still show the colour of the test sample (white) and the volume of buffer solution is not proportional to the potency level of diethyl ether extract 80,88% and petroleum benzene 45,78%. Thus the optimum potency level was obtained in the extraction using chloroform solvent.

Keywords: Antibiotics, neomycin, maceration method, plate-cylinder method

PENDAHULUAN

Neomisin merupakan zat antibiotik golongan aminoglikosida yang dihasilkan melalui fermentasi bakteri *Streptomyces fradie*, bersifat larut dalam air, dan mampu menghambat pertumbuhan bakteri gram positif maupun gram negatif (Yu *et al.*, 2022). Neomisin tersedia dalam bentuk garam sulfat (neomisin sulfat) yang sering digunakan untuk mengobati infeksi dari bakteri gram negatif, salah satunya sebagai antibiotik profilaksis untuk mencegah infeksi akibat terluka atau luka bakar dan abrasi superfisial (Mutia dan Moeliono, 2014). Sebagai obat topikal, neomisin banyak tersedia di pasaran dalam sediaan krim, yaitu campuran antara emulsi minyak dan air, sehingga nyaman digunakan, mampu meresap dengan baik pada kulit, tidak lengket, dan mudah dibersihkan dengan air (Mayang dan Ony, 2023).

Antibiotik sebagai obat akan berkhasiat apabila memiliki kadar atau potensi yang mampu menghambat pertumbuhan bakteri, sehingga pengujian kuantitatif pada mutu produk antibiotik tersebut penting untuk dilakukan. Kemampuan antibiotik dalam memberikan efek yang cukup, bergantung pada konsentrasi (regimen dosis optimal), waktu (lama pemberian optimal), dan efek persisten (efek samping minimal terhadap munculnya mikroba resisten). Berdasarkan Suplemen I Farmakope Indonesia (2022), untuk penetapan potensi antibiotik perlu dilakukan secara mikrobiologi agar dapat diketahui penurunan bioaktivitas antibiotiknya, karena hal tersebut tidak dapat ditunjukkan melalui penetapan secara kimiawi. Metode yang umum digunakan dalam penetapan antibiotik secara mikrobiologi adalah metode lempeng-silinder (Abdullah *at al.*, 2017). Prinsip kerja dari metode lempeng adalah difusi antibiotik, dari silinder yang dipasang tegak lurus pada lapisan agar padat yang terdapat di dalam cawan petri atau lempeng yang telah ditambahkan mikroorganisme. Nilai potensi dapat ditentukan melalui ukuran lingkaran atau zona di sekeliling silinder yang telah berisi larutan antibiotik dibandingkan dengan zona dari larutan

baku (Farmakope Indonesia Edisi VI, 2020).

Penetapan potensi antibiotik secara mikrobiologi masih memerlukan beberapa tahapan, sehingga hasilnya pun juga akan dipengaruhi oleh banyak faktor, baik berupa faktor fisika, kimia, maupun faktor biologi (Dafale *et al.*, 2016). Salah satu tahapan penting dalam penetapan potensi antibiotik adalah ekstraksi. Ekstraksi merupakan suatu cara yang digunakan untuk memisahkan suatu komponen yang terkandung dalam suatu campuran dengan bantuan jenis pelarut yang sesuai (Hujjatusnaini *et al.*, 2021). Pemilihan metode ekstraksi mengacu pada sifat senyawa, jenis pelarut, maupun ketersediaan alat.

Neomisin bersifat polar yang mudah larut dalam air dan mudah terpengaruh dengan suhu, sehingga pilihan metode ekstraksi yang sesuai adalah metode maserasi (metode dingin) melalui ekstraksi cair-cair (Mariana *et al.*, 2018). Sediaan krim sebagai matriks pembawa termasuk golongan jenis emulsi air dalam minyak, sehingga krim tersebut tidak mudah bercampur dengan air (Arnelli dan Astuti, 2019). Jenis emulsi ini terdiri dari fase terdispersi (terlarut) berupa air dan fase pendispersi berupa minyak, emulsi ini sulit untuk dipisahkan, kecuali dengan tahapan ekstraksi menggunakan pelarut yang sesuai (Utomo, 2016).

Penelitian bertujuan untuk mengetahui jenis pelarut ekstraksi, yaitu dietil eter, petroleum benzene, dan kloroform yang dapat memberikan hasil uji optimum dalam pengujian potensi obat antibiotik neomisin sediaan krim. Pemilihan pelarut dietil eter merujuk pada metode analisis untuk penetapan kadar potensi antibiotik neomisin yang terdapat di Farmakope Indonesia (FI) Edisi VI, namun dalam metoda uji potensi tersebut tidak menyatakan secara khusus jenis pelarut ekstraksi yang sesuai untuk sampel neomisin dalam bentuk sediaan krim. Berbeda dengan metoda analisis pada British Pharmacopoeia yang menyatakan dengan jelas penggunaan pelarut kloroform pada tahapan ekstraksi untuk sampel

neomisin tunggal sediaan krim. Selain dua pelarut tersebut, terdapat juga jenis pelarut ekstraksi yang telah digunakan dalam penelitian-penelitian terkait uji potensi neomisin krim, salah satunya adalah Petroleum Benzene (Adriana dan Ardy, 2020). Diharapkan penelitian ini dapat menjadi acuan dalam pemilihan jenis pelarut ekstraksi neomisin krim yang mampu memberikan nilai potensi antibiotik secara optimal.

METODE PENELITIAN

Waktu, Lokasi, dan Metode Penelitian

Penelitian dilakukan selama 2 bulan, yakni dari bulan April sampai dengan Mei-2023 dengan lokasi penelitian di Laboratorium Pengujian Balai Besar Pengawas Obat dan Makanan, Medan. Penelitian menggunakan metode eksperimental, terdiri atas tahapan ekstraksi (persiapan sampel) menggunakan metode maserasi melalui ekstraksi cair-cair dan tahapan penetapan kadar potensi antibiotik menggunakan metode lempeng-silinder. Ekstraksi cair-cair didasarkan pada kaidah *like dissolve like*, yaitu senyawa polar akan terikat dengan senyawa polar, sedangkan senyawa non-polar akan terikat dengan senyawa non-polar dan juga kaidah hukum distribusi Nerst yang menyatakan bahwa dalam keadaan setimbang, zat terlarut akan terbagi pada pelarut yang tidak saling tercampur (Mariana *et al.*, 2018).

Alat dan Bahan

Beberapa peralatan dan bahan-bahan yang digunakan sebagai berikut: corong pisah, *static erlenmeyer*, gelas ukur 50 dan 20 ml, labu ukur 100 dan 50 ml, alat ekstraksi otomatis, autoklaf, alat *antibiotic zone reader*, oven, pH meter, *biosafety cabinet*, tabung reaksi, cawan petri, mikropipet 200 μ l, pipet ukur 1 ml, pola pencetak silinder, inkubator, silinder baja tahan karat, pipet volume 5, 15, 10, 4, dan 8 ml, botol *roux*, dan ose steril. Bahan yang digunakan, antara lain media agar antibiotik No. 1 dan 11, aquadestilata, NaCl Fisiologis, K_2HPO_4 , KH_2PO_4 , dietil eter, petroleum benzene, kloroform, bakteri

Staphylococcus epidermidis ATCC 12228, baku pembanding Neomycin sulfat BPHI (Baku Pembanding Farmakope Indonesia), dan sampel neomisin krim (merk. Nufacort Cream, nomor *batch* 2091010).

Analisa Data

Analisis data meliputi:

- Prosedur pelaksanaan uji penetapan kadar potensi antibiotik neomisin mengacu pada Farmakope Indonesia Edisi VI (2020), yakni dilakukan uji potensi mengikuti pola 5 + 1 terdiri dari lima konsentrasi larutan baku dan satu konsentrasi sampel uji.
- Pembuatan baku pembanding neomisin sulfat dikeringkan di oven vakum pada suhu 80 °C tekanan 5 mm Hg selama 3 jam, kemudian ditutup rapat dan ditempatkan pada wadah yang tidak dapat tembus cahaya.
- Pembuatan dapar fosfat pH 8.0 (dapar No.3; 0.1 M) dengan cara: sebanyak 25.095 g K_2HPO_4 dan 0.7845 g KH_2PO_4 dilarutkan dalam 1000 ml aquades, mengatur pH dengan menambahkan KOH 10 N atau mengurangi dengan HCl 1 N sampai pH larutan 8.0 ± 0.1 , kemudian diencerkan dengan aquades sampai 1500 ml.
- Pembuatan media no. 1 pH 6.6 ± 0.1 dengan cara: sebanyak 6.1 g media antibiotik no.1 ditimbang ke erlenmeyer dan dilarutkan dalam 200 ml aquades, mengatur pH dengan menambahkan NaOH 1 N sampai pH larutan 6.6 ± 0.1 .
- Pembuatan media uji antibiotik medium No.11 dengan cara: sebanyak 18.3 g media antibiotik no.11 ditimbang ke erlenmeyer dan dilarutkan dalam 600 ml aquades, mengatur pH dengan menambahkan NaOH 1 N sampai pH larutan 8.3 ± 0.1 .
- Larutan dapar dan masing-masing media antibiotik disterilisasi dengan autoklaf pada suhu 121°C tekanan 15 lbs selama 15 menit.

- g) Media agar antibiotik no.1 dapat digunakan sebagai media tanam mikroba uji (*Staphylococcus epidermidis*). Penanaman dilakukan pada media agar antibiotik tersebut yang dimiringkan dalam tabung reaksi steril.
- h) Pembuatan larutan standar (S) dengan cara: baku neomycin sulfat ditimbang dan ditempatkan dalam labu ukur 100 ml, kemudian dilarutkan dengan larutan dapar no. 1 untuk mendapatkan konsentrasi 100 ug/ml, lakukan pengenceran bertingkat S1, S2, S3, S4 dan S5, konsentrasi 10, 16, 20, 24 dan 30 ug/ml.
- i) Pembuatan larutan uji (U) dengan cara: Pembuatan larutan uji dilakukan melalui proses ekstraksi dengan formulasi sampel, pelarut, dan dapar no. 3 seperti ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Formulasi Sampel, Pelarut, dan Dapar No.3 dalam Proses Ekstraksi

Berat Sampel	Volume Pelarut	Volume Dapar No. 3
2 gram	50 ml	20 ml

Sebanyak 2 g sampel neomisin krim ditimbang dan ditempatkan kedalam sembilan corong pisah, sebanyak 50 ml pelarut non polar, yaitu petroleum benzene, dietil eter, dan kloroform ditambahkan pada tiap tiga corong pisah, dan dilanjutkan dengan penambahan sebanyak 20 ml larutan dapar no. 3 pada tiap corong pisah. Dilakukan pengocokan menggunakan alat ekstraksi otomatis dengan kecepatan 250 rpm selama 6 menit. Fasa terdispersi (dapar) ditampung dalam labu ukur 100 ml, kemudian pengocokan dilanjutkan sebanyak total empat kali pengocokan dengan penambahan 20 ml dapar no. 3 pada tiap corong pisah, setiap kali pengocokan dilakukan selama 1 menit, sehingga diperoleh hasil ekstraksi sebanyak \pm 80 ml. Tambahkan Dapar

no. 3 hingga volume hasil ekstraksi pada labu ukur menjadi 100 ml dan diperoleh konsentrasi akhir larutan uji adalah 100 μ g/ml. Dilakukan pengenceran hasil ekstraksi kedalam labu 50 ml untuk mendapatkan konsentrasi 20 μ g/ml (sebanding konsentrasi baku S3).

- j) Uji kontrol positif dan negatif, yakni kontrol positif didapatkan dengan menambahkan satu ose atau satu sengkeli koloni mikroba uji yang telah dibiakkan pada media antibiotik no.1 dan media antibiotik no.11, lalu diinkubasi pada suhu 35-37° C selama 16-24 jam dengan posisi cawan petri terbalik. Pada kontrol positif harus ditemukan adanya pertumbuhan koloni pada media. Kontrol negatif didapatkan dengan menuang 20 ml media antibiotik no.1 dan media antibiotik no.11, kemudian diinkubasi selama 16-24 jam pada suhu 35-37° C dengan posisi cawan petri terbalik. Pada kontrol negatif tidak boleh ditemukan adanya pertumbuhan koloni pada media.
- k) Penyiapan inokula dengan cara: membiakkan mikroba uji sebanyak satu ose ke agar miring media antibiotik no.1 pada botol Roux dan diinkubasikan pada suhu 32-35° C selama 24 jam. Suspensi persediaan diperoleh dengan memanen mikroba uji dari biakan botol Roux dengan cara membilas menggunakan larutan NaCl fisiologis steril (0.9%) sebanyak 50 ml dan butiran kaca steril. Pembakuan volume suspensi persediaan dilakukan dengan cara mengencerkan larutan bilasan suspensi untuk mendapatkan transmittan 25% terhadap blangko menggunakan alat spektrofotometer pada panjang gelombang 580 nm. Larutan suspensi persediaan yang sudah dibakukan akan ditambahkan pada media antibiotik no. 1 sebagai lapisan media lempeng sebanyak 1 % dari volume media no. 1.

- l) Penyiapan media lempeng dengan cara: sebanyak 21 cawan petri diperlukan untuk membuat media lempeng terdiri dari konsentrasi S1, S2, S4, S5, dan U3 (dietil eter), U4 (petroleum benzene), dan U5 (kloroform) untuk masing-masing tiga pengulangan. Sebanyak 20 ml media antibiotik no.11 dituang ke masing-masing cawan petri untuk lapisan dasar dan didiamkan sampai memadat. Kemudian sebanyak 5 ml media antibiotik no. 1 yang sudah ditambahkan mikroba uji dituang merata ke masing-masing cawan petri melapisi medium no. 11.
- m) Cara penetapan potensi dengan cara: sebanyak enam silinder baja tahan karat diletakkan pada permukaan media lempeng pada tiap cawan petri dengan bantuan pola pencetak silinder, sehingga mendapatkan jarak titik tengah antara silinder sebesar 25-28 mm. Sebanyak 100 ul larutan pembanding dan larutan uji dimasukkan kedalam silinder, kemudian diinkubasi pada suhu 32-35° C selama 24 jam.
- n) Cara perhitungan dengan cara: melakukan perhitungan nilai koreksi zona hambat S1, S2, S4 dan S5, sebagai nilai y, sedangkan nilai x adalah nilai dosis baku dalam bentuk log. Nilai x dan y diolah untuk mendapatkan kurva regresi linear S1, S2, S3, S4 dan S5. Melalui kurva tersebut diperoleh persamaan garis linier $y = a + bx$, apabila nilai x adalah nilai log dosis S3, maka diperoleh nilai y sebagai diameter zona hambat S3. Nilai YU (diameter zona hambat larutan uji) diperoleh melalui persamaan : $YU = y + (U-S3U)$, dimana U = rata-rata diameter zona hambat U pada media lempeng uji dan S3U = rata-rata diameter zona hambat S3 pada media lempeng uji. Nilai XU (log dosis Uji) diperoleh melalui persamaan garis linier $YU = a + bXU$, selanjutnya nilai potensi larutan uji (%) diperoleh dari hasil antilog nilai XU dibagi dengan dosis baku S3 dikali 100%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Neomisin sebagai antibiotik profilaksis memiliki kemampuan mencegah infeksi akibat luka bakar dan abrasi superfisial, tersedia di pasaran dalam bentuk sediaan krim, salep, atau gel yang mengandung satu atau lebih antibiotik, sehingga berpotensi mampu menghambat pertumbuhan bakteri. Pengujian secara kuantitatif terhadap kualitas produk antibiotik yang dijual secara umum perlu dan sangat penting untuk dilakukan agar konsumen tidak dirugikan.

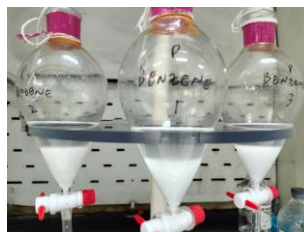
Proses ekstraksi sampel uji neomisin krim menghasilkan ekstrak yang ditunjukkan pada gambar.1-3. Pada gambar.1 menunjukkan bahwa ekstrak dari pelarut kloroform pada corong pisah terpisah menjadi dua fase, yaitu fase terdispers (pelarut dapar) berwarna bening yang secara proposional berada pada bagian atas dan fase pendispers berada pada bagian bawah. Gambar 2 menunjukkan bahwa ekstrak petroleum benzene terpisah menjadi dua fase, yaitu fase terdispers berwarna putih (merupakan warna sampel uji) yang secara proposional berada pada bagian bawah dan fase pendispers berada pada bagian atas.

Gambar 3 menunjukkan bahwa ekstrak dietil eter terpisah menjadi dua fase namun tidak proposional, yaitu fase terdispers berwarna putih keruh berada pada bagian bawah dengan porsi yang lebih banyak dibanding fase pendispers yang berada pada bagian atas.

Warna putih merupakan warna dari sampel uji (emulsi), adanya perbedaan warna pada proses ekstraksi (putih, putih keruh, dan bening) menunjukkan perubahan warna atau degradasi warna yang dipengaruhi oleh perubahan nilai pH maupun perubahan konsentrasi senyawa yang terkandung dalam sampel uji (Ryan dkk, 2012).



Gambar 1. Hasil ekstraksi pelarut kloroform



Gambar 2. Hasil ekstraksi pelarut petroleum benzene



Gambar 3. Hasil ekstraksi pelarut dietil eter

Perubahan pH tidak hanya mengakibatkan degradasi warna, namun dapat juga mempengaruhi kelarutan dan stabilitas bahan obat (FI VI, 2020). Penambahan dapar nomor 3 berfungsi untuk mempertahankan nilai pH tertentu pada proses ekstraksi. Berdasarkan buku standar obat *United States Pharmacopeia* (USP) 43, dapar nomor 3 merupakan dapar fosfat dengan konsentrasi 0,1 M dan pH 8,0 yang digunakan sebagai pelarut polar dalam proses ekstraksi pada pengujian antibiotik. Pemilihan dapar yang tepat perlu dilakukan, disebabkan komponen penyusun dapar dapat mempengaruhi stabilitas obat (Noorma dan Suwaldi, 1998).

Perbedaan hasil ekstraksi dari ketiga pelarut yang ditunjukkan pada gambar.3

dapat disebabkan oleh beberapa faktor, yaitu :

1. Sifat kepolaran, kloroform bersifat semipolar yang memiliki kepolaran lebih rendah daripada pelarut polar, sedangkan dietil eter dan petroleum benzene bersifat non polar (Marjoni, 2016).
2. Berat jenis, kloroform memiliki berat jenis (1,498 g/mL) lebih tinggi dibanding air (1 g/mL), pelarut dietil eter, dan petroleum benzene (Wiradnyani, 2014).

Hubungan hasil ekstraksi dengan konsentrasi zat antibiotik dapat diketahui dengan melakukan uji potensi. Nilai rata-rata kadar potensi sampel uji dari tiap jenis pelarut ditunjukkan pada tabel 2.

Tabel 2. Hasil Ekstraksi Neomisin Krim dan Nilai Rata-rata Potensi dari Jenis Pelarut Ekstraksi yang Berbeda

Jenis Pelarut	Warna Ekstrak	Proporsi	Nilai Rata-Rata Potensi Antibiotik (%)
Kloroform	Bening/Jernih	Proposional	97,15
Dietil eter	Putih	Tidak proposional	80,88
Petroleum benzene	Putih keruh	Proposional	45,78

Pada Tabel 2 diketahui bahwa persentase nilai potensi pada sampel neomisin krim dengan pelarut kloroform, dietil eter, dan petroleum benzene secara berturut-turut adalah 97,15%; 80,88%; dan 45,78% dengan nilai ketelitian atau *Relative Standar Deviasi* (RSD) adalah 7,91; 8,27 dan 7,58 serta nilai *coefficient of determination* (r^2) kurva linier baku neomisin sulfat sebesar 0,96%. Nilai

potensi pada pelarut petroleum benzene yang rendah dapat disebabkan oleh hasil ekstraksi yang masih berbentuk emulsi, sehingga fase air belum terpisah optimal dari fase minyaknya. Pada pelarut dietil eter, emulsi tidak dapat larut sempurna dengan proporsi fase terdispersi dan pendispersi tidak proposional, sehingga menyebabkan penarikan atau pengambilan zat aktif menjadi tidak optimal.

Syarat kadar potensi neomisin yang terkandung dalam sediaan krim tidak boleh kurang dari 90% dan tidak boleh lebih dari 135% dari jumlah yang tertera pada etiket (FI VI, 2020). Dengan demikian, teknik ekstraksi menggunakan pelarut kloroform mampu memutuskan ikatan atau memisahkan fase pendispers (minyak) dari fase terdispersi (air) pada emulsi, sehingga menghasilkan larutan uji yang menunjukkan nilai potensi yang optimal diikuti dengan jenis pelarut ekstraksi dietil eter, dan benzene. Hal ini sesuai dengan pernyataan Noviyanty *et al.* (2019) bahwa keberhasilan proses pemurnian suatu ekstrak sangat erat kaitannya dengan rendemen, mutu dan kadar senyawa aktif yang dihasilkan.

KESIMPULAN

Merujuk dari hasil analisis data dapat disimpulkan bahwa kadar uji potensi pada sampel neomisin krim menggunakan pelarut ekstraksi kloroform memiliki nilai sebesar 97,15%, pelarut ekstraksi dietil eter sebesar 80,88%, dan pelarut ekstraksi petroleum benzene sebesar 45,78%. Ekstraksi sampel neomisin krim menggunakan pelarut kloroform menghasilkan kadar potensi antibiotik yang optimal dibandingkan dengan ekstraksi menggunakan pelarut dietil eter dan petroleum benzene.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Adriana, Y., Ardy. (2020). Uji Potensi Antibiotika Neomycin Pada Krim Neomycin Sulfat 5 mg yang Beredar di Indonesia. *Journal Archives Pharmacia*, 2(1).
- [2] Abdullah, H. K., El-Ganiny, A. M., El-Adl, A. S. (2017). Evaluation of the potency of some antibiotic formulations in the Egyptian market. *Zagazig Journal Pharm Sci*, 26(1): 48-54.
- [3] Arnelli, Astuti, Y. (2019). *Buku Ajar: Kimia Koloid dan Permukaan*. Yogyakarta : Deepublish, CV. Budi Utama.
- [4] British Pharmacopoeia. (2019). London: Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA).
- [5] Dafale, N. A., Semwal, U. P., Rajput, R. K., Singh, G. N. (2016). Selection of appropriate analytical tools to determine the potency and bioactivity of antibiotics and antibiotic resistance. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 6(4): 207-213.
- [6] Farmakope Indonesia Edisi VI. (2020). Jakarta : Kementerian Kesehatan RI.
- [7] Hujjatusnaini, N., Indah, B., Afritri, E., Widyastuti, R., Ardiansyah. (2021). *Buku Referensi. Ekstraksi*. Palangkaraya : Institut Agama Islam.
- [8] Yu, F., Zhang, M., Sun, J., Wang, F., Li, X., Liu, Y., Wang, Z., Zhao, X., Li, J., Chen, J., Du, G., Xue, Z. (2022) Improved neomycin sulfate potency in *Streptomyces fradiae* using atmospheric and room temperature plasma (ARTP) mutagenesis and fermentation medium optimization. *Microorganisms (basel)*, 10(1): 94.
- [9] Mayang, T., Ony, I. (2023). Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Krim Ekstrak Sembung Rambat. *Jurnal Ilmiah Multi Science Kesehatan*, 15(1) : 192-211.
- [10] Mariana, E., Cahyono, E., Rahayu, E. F., Nurcahyo, B. (2018). Validasi Metode Penetapan Kuantitatif Metanol dalam Urin Menggunakan Gas Chromatography-Flame Ionization Detector. *Indonesian Journal of Chemical Science*, 7(3).
- [11] Mutia, T., Moeliono. (2014). Webs Serat Nano Alginat/Polivinil ALkohol Media Penyampaian Obat Topikal. *Jurnal Riset Industri*, 8(3): 159 – 170.

- [12] Marjoni, R. (2016). *Dasar-Dasar Fitokimia*. Jakarta Timur : CV. Trans Info Media.
- [13] Norma, R., Suwaldi, M. (1998). Pengaruh Dapar Fosfat Terhadap Stabilitas Astemizol. *Majalah Farmasi Indonesia*, 9(4): 158-165.
- [14] Noviyanty, A., Salingkat, C. A., Syamsiar. (2019). Pengaruh Jenis Pelarut terhadap Ekstraksi dari Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*). *Jurnal KOVALEN*, 5(3): 271-279.
- [15] Ryan, dkk. (2012). Efektivitas Penggunaan Jenis Pelarut dan Asam Dalam Proses Ekstraksi Pigmen Antosianin Kelopak Bunga Rosella. *Jurnal Teknologi dan Industri Pertanian Indonesia*, 4(3): 20-25.
- [16] Suplemen I Farmakope Indonesia Edisi VI. (2022). Jakarta : Kementerian Kesehatan RI.
- [17] U.S. Pharmacopeia. 2020. *The United States Pharmacopeia National Formulary*, USP 43 Volume 2,NF 38. United States : Twinbrook Parkway.
- [18] Utomo, S. (2016). Pengaruh Konsentrasi Pelarut (n-Heksana) Terhadap Rendemen Hasil Ekstraksi Minyak Biji Alpukat Untuk Pembuatan Krim Pelembab Kulit. *Jurnal KONVERSI*, 5(1).
- [19] Wiradnyani, N. K., Wartini, N. M., Admadi, B. (2014). Komposisi. Senyawa Penyusun Minuman Sinom (*Curcuma domestica*, dan *Tamarindus indica* L.). *Jurnal Media Ilmiah Teknologi Pangan*, 1(1): 10-23.