

SUMBER BELAJAR PENUNJANG PLPG 2017

FARMASI/SMK

BAB III UJI SEDIAAN OBAT



Nora Susanti, M.Sc., Apt

**KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
DIREKTORAT JENDERAL GURU DAN TENAGA KEPENDIDIKAN
2017**

BAB III

UJI SEDIAAN OBAT

Sebelum dilepas ke masyarakat, semua sediaan obat harus melalui tahapan uji untuk memastikan keamanan, keamanan dan akseptabilitas sediaan tersebut. Beberapa uji diuraikan berikut ini.

3.1 Uji Disolusi

Uji ini digunakan untuk menentukan kesesuaian dengan persyaratan disolusi yang tertera dalam masing-masing monografi untuk sediaan tablet dan kapsul, kecuali pada etiket yang dinyatakan bahwa tablet harus dikunyah. Persyaratan disolusi tidak berlaku untuk kapsul gelatin lunak kecuali bila dinyatakan dalam masing-masing monografi. Bila pada etiket dinyatakan bahwa sediaan bersalut enterik, sedangkan dalam masing-masing monografi, uji disolusi atau uji waktu hancur tidak secara khusus dinyatakan untuk sediaan bersalut enterik, maka digunakan cara pengujian untuk sediaan lepas lambat seperti yang tertera pada uji obat, kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi.

Media disolusi

Gunakan pelarut seperti yang tertera dalam masing-masing monografi. Bila media disolusi adalah suatu larutan dapar, atar pH larutan sedemikian hingga pH larutan 0,05 satuan pH yang tertera pada masing-masing monografi.

Catatan : Gas terlarut dapat membentuk gelembung yang dapat merubah hasil pengujian. Oleh karena itu gas terlarut harus dihilangkan terlebih dahulu sebelum pengujian dimulai.

Waktu

Bila dalam spesifikasi hanya terdapat satu waktu, pengujian dapat diakhiri dalam waktu yang lebih singkat bila persyaratan jumlah minimum yang terlarut telah dipenuhi. Bila dinyatakan dua waktu atau lebih, cuplikan dapat diambil hanya pada waktu yang ditentukan dengan toleransi $\pm 2\%$.

Prosedur untuk Kapsul , tablet tidak bersalut dan tablet bersalut bukan enterik.

Masukkan sejumlah volume media disolusi seperti yang tertera dalam masing-masing monografi kedalam wadah, pasang alat, biarkan media disolusi hingga suhu $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, dan angkat termometer. Masukkan 1 tablet, atau 1 kapsul kedalam alat, hilangkan gelembung udara dari permukaan sediaan yang diuji dan segera jalankan alat pada laju kecepatan yang tertera dalam masing-masing monografi. Dalam interval waktu yang ditetapkan atau pada tiap

waktu yang dinyatakan, ambil cuplikan pada daerah pertengahan antara permukaan media disolusi dan bagian atas dari keranjang berputar atau daun dari alat dayung, tidak kurang 1 cm dari dinding wadah. Lakukan penetapan seperti yang tertera dalam masing-masing monografi. Lanjutkan pengujian terhadap bentuk sediaan tambahan.

Bila cangkang kapsul mengganggu penetapan, keluarkan isi tidak kurang dari 6 kapsul sesempurna mungkin, larutkan cangkang kapsul dalam sejumlah volume media disolusi seperti yang dinyatakan. Lakukan penetapan seperti yang tertera pada masing-masing monografi. Buat koreksi seperlunya. Faktor koreksi lebih besar 25% dari kadar pada etiket tidak dapat diterima.

Interpretasi

Kecuali jika dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan dipenuhi bila jumlah zat aktif yang terlarut dari sediaan yang diuji sesuai dengan tabel penerimaan. Lanjutkan pengujian sampai tiga tahap kecuali bila hasil pengujian memenuhi tahap S_1 atau S_2 . Harga Q adalah jumlah zat aktif yang terlarut seperti yang tertera pada masing-masing monografi, dinyatakan dalam persentase kadar pada etiket, angka 5% dan 15% dalam tabel adalah persentase kadar pada etiket, dengan demikian mempunyai arti yang sama dengan Q .

Tabel 3.1.1 Tabel Penerimaan uji disolusi

Tahap	Jumlah yang Diuji	Kriteria Penerimaan
S_1	6	Tiap unit sediaan tidak kurang dari $Q + 5\%$
S_2	6	Rata-rata dari 12 unit (S_1+S_2) adalah sama dengan atau lebih besar dari Q dan tidak satu unit sediaan yang lebih kecil dari $Q-15\%$
S_3	12	Rata-rata dari 24 unit ($S_1+S_2+S_3$) adalah sama dengan atau lebih dari dua unit sediaan yang lebih kecil dari $Q-15\%$ dan tidak satu unit pun yang lebih kecil dari $Q-25\%$

3.2 Uji Waktu Hancur Tablet Dan Kapsul

Uji ini dimaksudkan untuk menetapkan kesesuaian batas waktu hancur yang tertera dalam masing-masing monografi, kecuali pada etiket dinyatakan bahwa tablet atau kapsul

digunakan sebagai tablet isap atau dikunyah atau dirancang untuk pelepasan kandungan obat secara bertahap dalam jangka waktu tertentu atau melepaskan obat dalam dua periode berbeda atau lebih dengan jarak waktu yang jelas diantara pelepasan tersebut. Tetapkan jenis sediaan yang akan diuji dari etiket serta dari pengamatan dan gunakan prosedur yang tepat untuk 6 unit sediaan atau lebih.

Uji waktu hancur tidak menyatakan bahwa sediaan atau bahan aktifnya terlarut sempurna. Sediaan dinyatakan hancur sempurna bila sisa sediaan yang tertinggal pada kasa alat uji merupakan masa lunak yang tidak mempunyai inti yang jelas, kecuali bagian dari penyalut atau cangkang kapsul yang tidak larut.

Prosedur

Tablet tidak Berslaur

Masukkan 1 tablet pada masing-masing tabung dari keranjang, masukkan satu takaran pada tiap tabung dan jalankan alat gunakan air bersuhu $37^{\circ}\pm 2^{\circ}$ sebagai media kecuali dinyatakan menggunakan cairan lain dalam masing-masing monografi. Pada batas akhir waktu seperti yang tertera dalam monografi, angkat keranjang dan amati semua tablet: semua tablet harus hancur sempurna.

Tablet berslaur bukan enterik

Masukkan 1 tablet pada masing-masing tabung dari keranjang, bila tablet mempunyai penyalut luar yang dapat larut, celupkan keranjang dalam air pada suhu kamar selama 5 menit. Kemudian masukkan cakram pada tiap tabung dan jalankan alat, gunakan cairan lambung buatan LP bersuhu $37^{\circ}\pm 2^{\circ}$ sebagai media. Setelah alat dijalankan selama 30 menit, angkat keranjang dan amati semua tablet. Bila tablet tidak hancur sempurna, ganti dengan cairan usus buatan LP bersuhu $37^{\circ}\pm 2^{\circ}$ dan teruskan waktu pengujian hingga waktu keseluruhan termasuk pencelupan kedalam air dan cairan lambung buatan LP adalah sama dengan batas waktu yang dinyatakan dalam masing-masing monografi ditambahkan 30 menit, angkat keranjang dan amati semua tablet. Semua tablet harus hancur sempurna. Bila 1 tablet atau 2 tablet tidak hancur sempurna, ulangi pengujian dengan 12 tablet lainnya: tidak kurang 16 dari 18 tablet yang diuji harus hancur sempurna.



Gambar 3.1 Alat desintegrator (sumber dari Google image)

3.3 Uji Keseragaman Kediaan

Keseragaman kesediaan dapat ditetapkan dengan salah satu dari dua metode, yaitu keragaman bobot atau keseragaman kandungan. Persyaratan dalam bab ini digunakan untuk sediaan yang mengandung suatu zat aktif dan sediaan mengandung dua atau lebih zat aktif.

Persyaratan keseragaman bobot dapat diterapkan pada produk kapsul lunak berisi cairan, atau pada produk yang mengandung zat aktif 50 mg atau lebih yang merupakan 50% atau lebih, dari bobot, satuan sediaan. Keseragaman dari zat katif lain, jika ada dalam jumlah kecil, ditetapkan dengan persyaratan keseragaman kandungan. Persyaratan dalam keseragaman bobot dapat diterapkan dalam sediaan padat (termasuk sediaan padat steril) tanpa mengandung zat aktif atau inaktif yang ditambahkan.

Persyaratan keseragaman bobot dapat diterapkan dalam sediaan padat (termasuk dalam sediaan padat steri), dengan atau tanpa bahan inaktif atau zat aktif yang ditambahkan, yang telah dibuat dari larutan asli yang dikeringkan dengan cara pembekuan dalam wadah akhir pada etiket yang dicantumkan pada penyiapan ini.

Persyaratan keseragaman kandungan dapat diterapkan pada semua sediaan. Uji keseragaman kandungan diperlukan pada tablet bersalut, termasuk pada tablet bersalut selaput, untuk sistem transdermal, untuk sediaan sispensi dalam wadah dosis tunggal atau

dalam kapsul lunak, dan untuk inhalasi bertekanan dengan dosis terukur. Uji keseragaman kandungan diperlukan untuk sediaan padat (termasuk sediaan padat steril) yang mengandung bahan inaktif atau aktif yang ditambahkan, kecuali bagi uji keseragaman bobot dapat diterapkan untuk situasi khusus seperti yang ada di atas.

Keseragaman Bobot

Untuk penetapan keseragaman kesediaan dengan cara keseragaman bobot, pilih tidak kurang dari 30 satuan, dan lakukan sebagai berikut untuk kesediaan yang dimaksud. Catatan contoh lain dari satuan uji dapat diambil dari betas yang sama untuk penetapan kadar.

Tablet Tidak Bersalut

Timbang seksama 10 tablet, satu per satu dan hitung bobot rata-rata. Dari hasil penetapan kadar, yang diperoleh seperti yang tertera dalam masing-masing monografi, hitung jumlah zat aktif dari masing-masing dari 10 tablet dengan anggapan zat aktif terdistribusi homogen.

Kapsul Keras

Timbang seksama 10 kapsul, satu per satu beri identitas tiap kapsul. Keluarkan isi kapsul dengan cara yang sesuai. Timbang seksama cangkang kapsul kosong, dan hitung bobot netto dari isi tiap kapsul dengan dengan cara mengurangkan bobot cangkang kapsul dari masing-masing bobot kapsul. Dari hasil penetapan kadar, seperti tertera pada masing-masing monografi, hitunglah jumlah zat aktif dari tiap kapsul dengan anggapan bahwa zat aktif terdistribusi secara homogen.

Kapsul Lunak

Tetapkan bobot netto isi tiap kapsul sebagai berikut. Timbang seksama 10 kapsul utuh satu per satu untuk memperoleh bobot kapsul, beri identitas tiap kapsul. Kemudian buka kapsul dengan alat pemotong yang bersih yang sesuai seperti gunting atau pisau yang tajam, dan keluarkan isi dan cuci dengan pelarut yang sesuai. Biarkan sisa pelarut menguap dari cangkang kapsul pada suhu kamar pada waktu lebih kurang 30 menit, lakukan pencegahan pada penarikan dan kehilangan lembab. Timbang cangkang kapsul, isi hitung netto isi kapsul. Dari hasil penetapan kadar yang tertera pada masing-masing monografi, hitung jumlah zat aktif dalam tiap kapsul, dengan anggapan zat aktif terdistribusi homogen.

Keseragaman Kandungan

Untuk penetapan keseragaman kesediaan dengan penetapan kadar tiap satuan, pilih tidak kurang dari 30 satuan dan lakukan sebagai berikut untuk bentuk sediaan yang dimaksud.

Tablet tidak bersalut dan bersalut , kapsul keras dan lunak, supositoria, sistem transdermal, suspensi dalam wadah dosis tunggal, inhalasi bertekanan dengan dosis terukur, sediaan inhalasi dalam wadah dosis tunggal dan sediaan padat (termasuk sediaan padat steril) dalam wadah dosis tunggal.

Tetapkan kadar 10 satuan satu per satu seperti penetapan kadar dalam masing-masing monografi, kecuali dinyatakan lain dalam keseragaman kandungan. Jika jumlah zat aktif dalam satuan dosis tunggal kurang dari yang dibutuhkan dalam penetapan kadar, atur derajat pengenceran dari larutan atau volume alikot sehingga kadar zat aktif dalam larutan akhir lebih kurang sama seperti yang tertera pada prosedur penetapan kadar, atau jika penetapan kadar dilakukan secara titrasi , gunakan titran yang lebih encer, bila perlu digunakan volume titran yang memadai seperti yang tertera pada tirtimetri, pada prosedur dalam uji dan penetapan kadardalam ketentuan dan persyaratan umum. Jika dilakukan modifikasi seperti ini dalam prosedur penetapan kadar dalam masing-masing monografi, buat perubahan yang sesuai dalam rumus perhitungan dan faktor titrasi.

Bila prosedur khusus disebutkan untuk uji keseragaman kandungan dalam masing-masing monografi, lakukan koreksi seperlunya terhadap hasil uji yang diperoleh sebagai berikut:

1. Buat campuran contoh dari sejumlah satuan sediaan yang cukup untuk memberi contoh yang tercantum dalam penentuan kadar dalam masing-masing monografi ditambah jumlah yang dibutuhkan untuk prosedur khusus dalam uji keseragaman kandungan dalam monografi dengan menggerus halis tablet atau mencampur isi kapsul atau suspensi atau bahan padat dalam wadah dosis tunggal untuk memperoleh campuran homogen. Jika tidak diperoleh campuran homogen dengan cara ini , gunakan pelarut yang sesuai atau prosedur lain untuk membuat larutan berisi semua zat aktif dan gunakan sejumlah alikot yang sesuai dari larutan ini untuk prosedur yang tertera.
2. Lakukan penetapan kadar secara terpisah, ukur saksama jumlah campurann contoh dari kapsul atau tablet atau suspensi atau inhalasi atau bahan padat dalam wadah dosis tunggal keduanya:
 - a. Seperti yang tertera pada dalam penetapan kadar
 - b. Menggunakan prosedur khusus yang tertera dalam keseragaman kandungan dalam monografi.
3. Hitung bobot zat aktif setara dengan rata-rata satu satuan sediaan dengan :

- a. Menggunakan hasil uji yang diperoleh pada prosedur penetapan kadar dan
- b. Menggunakan hasil uji yang diperoleh dari prosedur khusus.

4. Hitung faktor koreksi F, dengan rumus

$$F = \frac{A}{P}$$

A adalah bobot zat aktif setara dengan satuan sediaan rata-rata diperoleh dari penetapan kadar, P adalah bobot zat aktif setara dengan satu satuan sediaan rata-rata yang diperoleh dari prosedur khusus.

Jika $\frac{(100[A-P])}{A} > 10$

Penggunaan faktor koreksi tidak absah.

- 5. Koreksi yang absah dapat digunakan hanya jika F tidak kurang dari 1,03 juga tidak lebih dari 1,10 atau tidak kurang dari 0,9 juga tidak lebih dari 0,97 atau jika F antara 0,97 dan 1,03 tidak diperlukan koreksi.
- 6. Jika F terletak antara 1,03 dan 1,10 atau antara 0,9 dan 0,97, hitung bobot zat aktif dalam tiap satuan sediaan dengan mengalikan tiap bobot yang diperoleh menggunakan prosedur khusus dengan F.

Kriteria

Gunakan kriteria sebagai berikut kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi. Jika harga rata-rata dari harga batas (limit) yang tertera pada defennisi potensi dalam tiap monografi adalah 100 persen atau kurang.

Tablet bersalut atau tidak bersalut, supositoria, suspensi dalam wadah dosis tunggal, dan bahan padat steril untuk parental. Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan keseragaman monografi, persyaratan dalam keseragaman dosis dipenuhi, jika jumlah zat aktif dalam masing-masing dari 10 satuan sediaan seperti yang ditetapkan dari cara keseragaman bobot atau keseragaman kandungan terletak antara 85,0% hingga 115,0% dari yang tertera pada etiket dan simpangan baku relatif kurang dari atau sama dengan 6,0 %.

Jika 1 satuan terletak diluar rentang 85,0% hingga 115,0% seperti yang tertera pada etiket dan tidak ada satuan terletak antara 75,0% hingga 125,0% dari yang tertera pada etiket, atau jika simpangan baku relatif lebih besar dari 6 % atau jika kedua kondisi tidak dipenuhi, lakukan uji 20 satuan tambahan. Persyaratan terpenuhi jika tidak lebih dari 1 satuan dari 30

terletak diluar rentang 85.0% hingga 115,0% dari yang tertera pada etiket dan simpangan baku relatif dari 30 satuan sediaan tidak lebih dari 7,8%.

3.4 Uji Volume Terpindahkan

Uji berikut dirancang sebagai jaminan bahwa larutan oral dan suspensi yang dikemas dalam wadah dosis ganda, dengan volume yang tertera pada etiket tidak lebih dari 250 ml, yang tersedia dalam bentuk sediaan cair yang dikonstitusi dari bentuk padat dengan penambahan bahan pembawa tertentu dengan volume yang ditentukan, jika dipindahkan dari wadah asli, akan memberikan volume sediaan yang tertera pada etiket.

Untuk menetapkan volume terpindahkan, pilih tidak kurang dari 30 wadah, dan selanjutnya ikuti prosedur berikut untuk bentuk sediaan tersebut.

Larutan oral, suspensi oral, dan sirup dalam wadah dosis ganda, kocok isi 10 wadah satu persatu. Serbuk dalam wadah dosis ganda yang mencantumkan penandaan volume untuk larutan oral atau suspensi oral yang dihasilkan bila serbuk dikonstitusi dengan sejumlah pembawa seperti tertera pada etiket, konstitusi 10 wadah dengan volume pembawa seperti tertera pada etiket diukur secara saksama, dan campur.

Prosedur

Tuang isi perlahan-lahan dari tiap wadah ke dalam gelas ukur kering terpisah dengan kapasitas gelas ukur tidak lebih dari dua setengah kali volume yang diukur dan telah dikalibrasi, secara hati-hati untuk menghindarkan pembentukan gelembung udara pada waktu penuangan dan diamkan selama tidak lebih dari 30 menit. Jika telah bebas dari gelembung udara, ukur volume dari tiap campuran: volume rata-rata larutan, suspensi atau sirup yang diperoleh dari 10 wadah tidak kurang dari 100%, dan tidak satu pun volume wadah yang kurang dari 95% dari volume yang dinyatakan pada etiket. Jika A adalah volume rata-rata kurang dari 100% dari yang tertera pada etiket akan tetapi tidak ada satu wadahpun volumenya kurang dari 95% dari volume yang tertera pada etiket, atau B tidak lebih dari satu wadah volume kurang dari 95% tetapi tidak kurang dari 90% dari volume yang tertera pada etiket, lakukan pengujian terhadap 20 wadah tambahan. Volume rata-rata larutan, suspensi, atau sirup yang diperoleh dari 30 wadah tidak kurang dari 100% dari volume yang tertera pada etiket, dan tidak lebih dari satu dari 30 wadah volume kurang dari 95%, tetapi tidak kurang dari 90% seperti yang tertera pada etiket.

3.5 Uji Pirogen

Uji pirogen dimaksudkan untuk membatasi resiko reaksi demam pada tingkat yang dapat diterima oleh pasien pada pemberian sediaan injeksi. Pengujian meliputi pengukuran kenaikan suhu kelinci setelah menyuntikkan larutan uji secara intravena dan ditujukan untuk sediaan yang dapat ditoleransi dengan uji kelinci dengan dosis penyuntikan tidak lebih dari 10 mL per kilogram bobot badan dalam jangka waktu yang tidak lebih dari 10 menit. Untuk sediaan yang perlu penyiapan pendahuluan atau cara pemberiannya perlu kondisi khusus ikuti petunjuk tambahan yang tertera pada masing-masing monografi.

Alat dan pengencer

Alat suntik, jarum dan alat kaca dibebaspirogenkan dengan pemanasan pada suhu 250 °C selama tidak kurang dari 30 menit atau dengan cara lain yang sesuai. Perlakukan semua pengencer dan larutan untuk pencuci dan pembilas alat atau alat suntik dengan cara sedemikian rupa yang dapat menjamin alat tersebut steril dan bebas pirogen. Lakukan uji pirogen terhadap pengencer dan larutan pencuci dan pembilas secara berkala. Apabila digunakan injeksi Natrium Klorida sebagai pengencer, gunakan larutan yang mengandung natrium klorida P 0,9%.

Rekaman suhu

Gunakan alat pengukur suhu yang teliti, seperti termometer klinik atau termistor atau alat sejenis yang telah dikalibrasi untuk menjamin ketelitian skala kurang lebih 0,1° dan telah diuji bahwa pembacaan suhu maksimum tercapai kurang dari 5 menit. Masukkan alat pengukur suhu kedalam anus kelinci dengan kedalaman tidak kurang dari 7,5 cm dan sesudah jangka waktu tidak kurang dari yang telah ditetapkan sebelumnya, rekam suhu tubuh kelinci.

Hewan uji

Gunakan kelinci dewasa yang sehat. Tempatkan kelinci satu ekor dalam satu kandang dalam ruangan dengan suhu yang seragam antara 20 – 23 °C dan bebas dari gangguan yang menimbulkan kegelisahan. Beda suhu tidak boleh berbeda $\pm 3^\circ$ dari suhu yang telah ditetapkan. Untuk kelinci yang belum pernah digunakan untuk uji pirogen, adaptasikan kelinci tidak lebih dari 7 hari dengan uji pendahuluan yang meliputi semua tahap pengujian yang tertera pada *Prosedur*, kecuali penyuntikan. Kelinci tidak boleh digunakan untuk uji pirogen lebih dari sekali dalam waktu 48 jam atau sebelum 2 minggu setelah digunakan untuk uji pirogen bila menunjukkan kenaikan suhu maksimum 0,60 ° atau lebih, atau bila setelah digunakan untuk melakukan uji sediaan uji yang mengandung pirogen.

Prosedur

Lakukan pengujian dalam ruang terpisah yang khusus untuk uji pirogen dan dengan kondisi lingkungan yang sama dengan ruang pemeliharaan, bebas dari keributan yang menyebabkan kegelisahan. Kelinci tidak diberi makan selama waktu pengujian, minum dibolehkan pada setiap saat, tetapi dibatasi pada saat pengujian. Apabila pengujian menggunakan termistor; masukkan kelinci kedalam kotakpenyekap sedemikian rupa sehingga kelinci tertahan dengan letak leher yang longgar sehingga dapat duduk dengan bebas. Tidak lebih dari 30 menit sebelum penyuntikan larutan uji, tentukan "suhu awal" masing-masing kelinci yang merupakan dasar untuk menentukan kenaikan suhu. Beda suhu tiap kelinci dalam satu kelompok tidak boleh lebih dari 1 ° dan suhu awal setiap kelinci tidak boleh lebih dari 39,8 °.

Kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi, suntikan 10 mL per kg bobot badan, melalui vena tepi telinga 3 ekor kelinci dan penyuntikan dilakukan dalam waktu 10 menit. Larutan uji berupa sediaan yang bila perlu dikonstitusi seperti yang tertera pada etiket maupun bahan uji yang diperlakukan seperti yang tertera pada masing-masing monografi dan disuntikkan dengan dosis seperti yang tertera. Untuk uji pirogen alat atau perangkat injeksi, gunakan sebagai larutan uji hasil cucian atau bilasan dari permukaan alat yang berhubungan langsung dengan sediaan parenteral, tempat penyuntikan atau jaringan tubuh pasien. Semua larutan harus bebas dari kontaminasi. Hangatkan larutan pada suhu 37 ± 2 °C sebelum penyuntikan. Rekam suhu berturut-turut antara jam ke-1 dan jam ke-3 setelah penyuntikan dengan selang waktu 30 menit.

Penafsiran hasil

Setiap penurunan suhu dianggap nol. Sediaan memenuhi syarat apabila tidak seekor kelincipun menunjukkan kenaikan suhu 0,5 ° atau lebih. Jika ada kelinci yang menunjukkan kenaikan suhu 0,5 ° atau lebih lanjutkan pengujian dengan menggunakan 5 ekor kelinci. Jika tidak lebih dari 3 ekor dari 8 ekor kelinci masing-masing menunjukkan kenaikan suhu maksimum 0,5 ° atau lebih dan jumlah kenaikan suhu maksimum 8 ekor kelinci tidak lebih dari 3,3 ° maka sediaan dinyatakan memenuhi syarat bebas pirogen.