

# Air sebagai Sumber Kontaminasi

Usman Suwandi

Pusat Penelitian dan Pengembangan P.T. Kalbe Farma, Jakarta

## PENDAHULUAN

Air merupakan kebutuhan utama makhluk hidup, tidak hanya bagi manusia, hewan dan tumbuhan tetapi juga mikroorganisme. Beberapa tipe mikroorganisme tertentu, dapat tumbuh dengan baik di dalam air, sehingga dapat mengganggu peruntukan air tersebut.

Untuk sediaan farmasi terutama sediaan parenteral, air merupakan bagian yang sangat penting. Air ini digunakan untuk mencuci kontainer, peralatan, bahkan sering digunakan sebagai pembawa. Perusahaan farmasi memerlukan banyak air bersih, tentu lebih disukai air yang murni dan tidak mahal.

Air yang baik untuk diminum biasanya mengandung berbagai kontaminan seperti elektrolit, substansi organik, mikroorganisme, partikel gas terlarut misalnya karbon dioksida, oksigen. Air minum sering mengandung klorin. Zat ini dapat dihilangkan dengan distilasi atau dengan berbagai proses purifikasi lainnya.

Di USP, air yang digunakan sebagai *vehicle* sediaan injeksi harus memenuhi syarat *waterier injection*. Bahan ini merupakan air yang telah dimurnikan dengan distilasi atau *reverse osmosis* dan memenuhi syarat standar kemurnian *purified water*. Standar kedua jenis air tersebut dapat dilihat pada tabel I. Air tersebut tidak hanya memenuhi syarat kemurniaan secara kimiawi saja, tetapi juga harus bebas dari substansi pirogenik yaitu penyebab terjadinya reaksi *febril* setelah injeksi sediaan steril. Zat ini dianggap berasal dari bakteri dan mempunyai sifat dapat lam t air, *filtrable*, termostabil, dan *non volatile*. Jumlah relatif kecil substansi ini sudah cukup menyebabkan efek samping yang serius dan reaksinya akan lebih serius pada injeksi intravena volume besar, karena dosisnya akan lebih besar dan langsung masuk ke pembuluh darah.

Tabel 1. USP XX Standards for Water Purity  
Numerical Interpretations of Standard.

Components	Purified Water mg/1	Water for Injection mg/1
pH	5.0 – 7.0	5.0 – 7.0
Chloride	0.5	0.5
Sulfate	5.0	5.0
Ammonia	0.3	0.3
Calcium	1.0	1.0
Heavy Metals	0.4	0.4
Oxidizable Substance	3.0 – 4.0	3.0 – 4.0
Total Solids	10.0	10.0
Bacteriological Purity	*	**
Pyrogens	–	***

Note : \* Complies with federal EPA regulations for drinking water.

\*\* Depends on use.

\*\*\* Absent by rabbit test, or below predetermined concentration, as measured by LAL test.

## KONTAMINAN AIR

Industri farmasi banyak membutuhkan air distilasi dan demineral. Untuk mendapatkan air tersebut diperlukan bahan baku air yang mempunyai kualitas baik, karena kualitas yang jelek dapat menimbulkan gangguan, baik dalam proses pembuatan air tersebut maupun air yang dihasilkan. Pada dasarnya ada 4 macam kontaminan yang ada dalam air.

### 1. Anorganik terlarut

Garam anorganik di dalam air dapat terdisosiasi membentuk ion positif dan negatif, misalnya kalsium dan magnesium sebagai pembentuk kesadahan (*hardness*) air. Bila air diuapkan, ion-ion ini bersama dengan ion-ion seperti karbonat, dapat di-

dapatkan membentuk kerak (*hard scale*). Pembentukan kerak pada tabung evaporator dapat mengurangi transfer panas dan akhirnya akan mengurangi kapasitas. Untuk menghilangkan kerak ini diperlukan zat-zat kimia pembersih.

### 2. Organik terlarut

Substansi organik terlarut mencakup hasil samping berbagai pembusukan dan semakin meningkat dengan bertambahnya produk-produk yang dihasilkan manusia seperti herbisida, pestisida, kloramin, trihalomethane dan detergen serta berbagai hasil bio-dekomposisi lainnya. Zat-zat organik terlarut ini dapat mengganggu evaporasi dan sangat berpengaruh pada resin penukar ion, karena dapat menyumbat atau melapisi tempat pertukaran, sehingga mengurangi keefektifan *deionizer*.

### 3. Partikel tersuspensi

Partikel tersuspensi meliputi debu kerak, serabut, mineral dan organik tak larut. Partikel-partikel ini dapat dihilangkan dengan filtrasi dan dapat menyebabkan gangguan pada proses distilasi maupun demineralisasi.

### 4. Mikroorganisme

Kontaminan mikroorganisme dalam air untuk keperluan farmasi mungkin dapat merupakan problem utama. Mikroorganisme tertentu dapat berkembang dengan baik di dalam air.

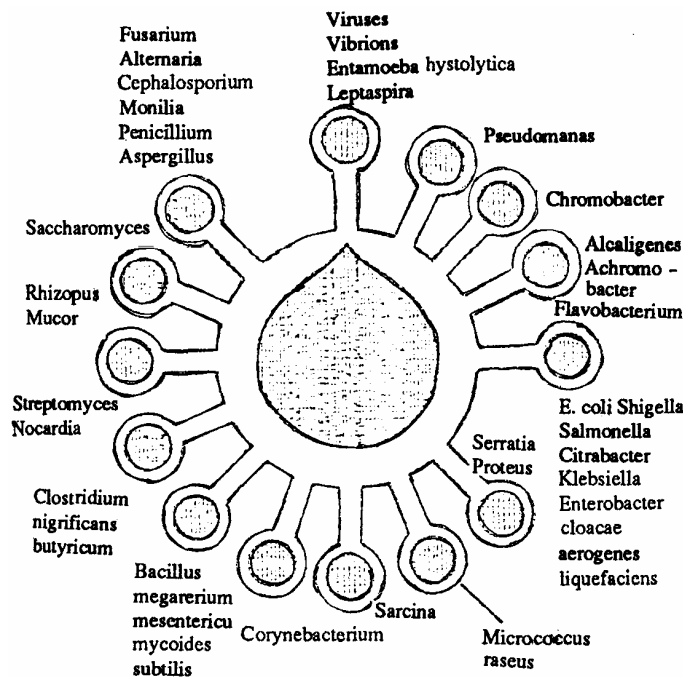


Fig. 1 Microorganisms occurring in water (mainly after Wailhauser 1978)

Untuk mengetahui macam mikroorganisme yang terdapat dalam air dapat dilihat pada **gambar 1**.

Untuk menjamin berfungsinya proses pemurnian air dengan baik, *pre-treatment* air baku sangat diperlukan, terutama untuk mengilangkan padatan tersuspensi dan untuk mengurangi kandungan substansi organik. Umumnya problem mengenai substansi ionogenik dapat ditangani dengan baik, namun substansi non-ionogenik seperti bakteri atau virus dapat menimbulkan masalah.

### PURIFIKASI AIR

Di USP dinyatakan bahwa *water for injection* dapat dibuat dengan distilasi atau *reverse osmosis* dan harus memenuhi syarat kemurnian pada *purled water*. Perbedaan keduanya terutama untuk *water for injection* harus memenuhi batas kandungan endotoksin bakteri.

#### 1. "Ion-exchange"/penukar ion.

Penukar ion biasanya digunakan untuk pemurnian air yaitu untuk memperoleh air demineral dan *softened water*. Demineralisasi dapat dilakukan dengan menggunakan penukar kation dan anion. Setiap penukar ion dapat disusun pada kolom yang berlainan maupun pada kolom yang sama. Penukar ion pada umumnya menggunakan bentuk H<sup>+</sup> untuk penukar kation dan bentuk OH<sup>-</sup> untuk penukar anion. Ion H<sup>+</sup> akan menggantikan kation dalam air dan ion OH<sup>-</sup> akan menggantikan anion dalam air. *Softener* digunakan untuk menghilangkan ion kalsium dan magnesium, dan menggantinya dengan ion sodium. Proses ini banyak digunakan untuk mereduksi *hardness* air sebelum dipakai distilasi atau *reverse osmosis*.

#### 2. Distilasi

Distilasi merupakan salah satu cara untuk memproduksi *water for injection*. Pada prinsipnya merupakan pemanasan air sampai mendidih dan uap airnya kemudian dilewatkan kondensor dengan temperatur rendah sehingga uap terkondensasi, lalu dikumpulkan dan disimpan. Kelemahannya beberapa kontaminan atau residu dapat terbawa kondensat.

Untuk mengurangi residu atau kontaminan dan gangguan lain, diperlukan batas kandungan berbagai zat dalam air yang digunakan antara lain :

1. Magnesium, kalsium dan karbonat

Pada saat evaporasi ion ini dapat mengendap bersama anion karbonat membentuk kerak *hard scale*. Pembentukan kerak pada tabung evaporator tentu dapat mengurangi transfer panas dan kapasitas.

2. Klorid, klorin bebas dan silika

Klorid dan klorin bebas pada *stainless steel* dapat menyebabkan *stress corrosion cracking*, terutama pada daerah sambungan. Ini dapat terjadi pada konsentrasi relatif rendah.

#### 3. Reverse osmose (RO)

Pemurnian air menggunakan membran *reverse osmosis* sering digunakan karena membran ini mampu memisahkan berbagai

ion, partikel, garam terlarut, substansi organik, substansi koloid dan bakteri dari molekul air, sehingga diperoleh air berkualitas tinggi.

Osmosis merupakan proses dua larutan yang dipisahkan membran semi permeabel, di mana air akan bergerak melalui membran dari larutan konsentrasi rendah ke konsentrasi tinggi dalam usaha menyamakan konsentrasi di kedua sisi membran. Dengan menggunakan tekanan, proses osmosis akan berbalik, air melalui membran akan bergerak meninggalkan larutan pekat. Pada saat air merembes melalui membran, kotoran harus dibuang secara terus menerus untuk mencegah pengotoran membran.

Membran yang digunakan untuk *reverse osmosis* biasanya merupakan polimer kompleks. Polimer yang paling lazim digunakan yaitu *Cellulose Acetate Triacetate (CA)*, *polyamide (PA)*, *Thin film composite (TEC)* dan *Sulfon composite*. (tabel 2).

konfigurasi membran RO yang paling lazim digunakan untuk pemurnian air yaitu *spiral wound* dan *hollow fibre*. Perbedaan keduanya antara lain bahwa *spiral wound* dapat beroperasi pada tekanan lebih tinggi dan lebih mudah dibersihkan, sedangkan keuntungan *hollow fibre* yaitu jumlah area membran per unit volume lebih besar. Laju air yang dihasilkan tergantung pada sifat membran, kimiawi air yang digunakan dan kondisi operasi seperti temperatur dan tekanan. *Pretreatment* air baku sangat diperlukan untuk mengoptimasi sistem RO.

Sistem RO mempunyai 2 macam bentuk yaitu :

- *One pass RO*
- *Two pass RO (TPRO)*

Kemampuan sistem tersebut mengeliminasi berbagai substansi dapat dilihat pada tabel 3. Kedua sistem ini telah banyak digunakan untuk memperoleh *purified water* dan WFI; selain itu juga digunakan untuk menghasilkan air untuk aplikasi medis seperti hemodialisis.

Dalam usaha meningkatkan produktivitas sistem RO, Walter S. (1984) memberikan saran untuk memperhatikan hal-hal berikut:

a. Mengeliminasi *low flow areas*

Area tergenang dan aliran yang lambat dapat merupakan sumber kontaminasi bakteri dan dapat menyebabkan kesukaran

**Tabel 2. Ro Membrane Environmental Characteristics.**

pH	Cellulose Acetate 4-7	Polyamide 4-9	Amide Composite 3-10	Sulfane Composite 2-12
Temperature	35°C	39°C	50°C	70°C
Rejection	Low-Medium	Medium	High	High
Oxidation	Good	Poor	Poor	Very Good
Bacteria	Good	Very Good	Excellent	Excellent
Fluxrate	Low-Medium	Low	High	Medium

**Tabel 3. Reverse Osmosis Rejection .**

	One-Pass RO	Two-Pass RO
Dissolved Solids	95%	99%
Organics (pytogens)	99%	99,99%
Bacteria	99%	99,99%

pembilasan zat-zat kimia pembersih:

b. Sanitasi

Sanitasi rutin dan pemeliharaan yang tepat akan menyebabkan kerja sistem dapat diandalkan dan kualitas air yang dihasilkan akan konsisten. Proses pembersihan dapat dilakukan sebagai preventif atau pencucian aktif. Zat-zat kimia yang biasa digunakan untuk sanitasi membran RO antara lain :

- Klorin, digunakan untuk membran yang stabil dalam lingkungan oksigen seperti CA dan polisulfon. Konsentrasi 10 mg/l selama 30 menit, sudah merupakan cara sanitasi yang baik.
- Peracetic acid, efektif untuk membran RO *oxidizable-stable* dengan konsentrasi 100 mg/l selama 30 menit. Keuntungan zat ini yaitu mudah dibilas.
- Formalin, biasanya digunakan untuk membran RO yang peka terhadap oksidasi kimia yaitu PA dan TFCRO. Formalin efektif digunakan pada konsentrasi 1-2% selama 1- 2 jam. Kelemahan zat ini yaitu sering sukar dihilangkan dari sistem.

c. Pengontrolan

Mikroprosesor dapat digunakan untuk mengontrol sistem RO secara terus menerus dan konsisten serta dapat mencatat semua kondisi sistem operasi.

**4. Pengelolaan**

Air yang sudah diperoleh hendaknya ditangani dengan baik sesuai dengan peruntukannya. Kontaminasi perlu dicegah karena beberapa mikroba dapat hidup dengan baik dalam air tersebut. Kruger (1980) telah melakukan percobaan untuk mengetahui perilaku berbagai mikroba pada air distilasi ganda dan demineral. Pada gambar 2 dan 3 dapat dilihat bahwa fungi dan *yeast* dapat hidup pada air distilasi ganda, bahkan *Achromobacter sp* dan *Flavobacter sp* dapat meningkatkan populasinya setelah 72 jam inokulasi. Sedangkan *E. coli* dan *Pseudomonas aeruginosa* populasinya menurun mendekati nol setelah 72 jam inokulasi.

Problem utama pada air distilasi ganda dalam kaitannya dengan kontaminasi mikroba adalah pirogenitas. Substansi pirogenik ini berhubungan sangat erat dengan kontaminasi mikroba, seperti pernah diamati oleh Kruger (1980). Pada saat air distilasi ganda diinokulasi 100 organisme per ml dan disimpan pada temperatur kamar, setelah 1- 2 hari ternyata dapat menimbulkan pirogenitas pada saat diuji dengan LAL. Perilaku berbagai mikroba pada air demineral juga diamati oleh Kruger (1980). Dan mikroba yang digunakan, ternyata semua dapat tumbuh dengan baik sampai 72 jam pengamatan (gb. 4).

**PENUTUP**

Kontaminan air dapat berupa partikel tersuspensi, substansi terlarut atau mikroorganisme. Untuk memperoleh air yang murni, dapat menggunakan berbagai macam cara purifikasi, tergantung pada kegunaan air tersebut. Karena setiap cara mempunyai kemampuan mengeliminasi kontaminan berbeda-beda. Sebagai gambaran kemampuan mengeliminasi berbagai kontaminan oleh berbagai proses purifikasi dapat dilihat pada **table 4**.

Air hasil proses purifikasi harus ditangani dengan baik, untuk mencegah kontaminan terutama mikroba. Karena sedikit saja terjadi kontaminasi dapat menyebabkan risiko pirogenitas.

Table 4. Water purification process comparison

PURIFICATION PROCESS	MAJOR CLASSES OF CONTAMINANTS					
	Dissolved Ionized Solids	Dissolved Ionized Gases	Dissolved Organics	Particulated	Bacteria	Pyrogens
DISTILLATION	E	P	G	E	E	E
DEIONIZATION	E	E	P	P	P	P
REVERSE OSMOSIS	G	P	G	E	E	E
CARBON ADSORPTION	P	P <sup>(1)</sup>	G <sup>(2)</sup>	P	P	P
FILTRATION	P	P	P	E	E	P
ULTRAFILTRATION	P	P	G <sup>(3)</sup>	E	E	E
U.V. OXIDATION	P	P	G <sup>(4)</sup>	P	G <sup>(5)</sup>	P

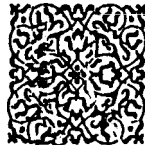
Note :

- E - Excellent - capable of complete or total removal
- G - Good - capable of removing large percentages
- P - Poor, little or no removal

- (1) Activated carbon will remove chlorine by absorption
- (2) Special grades of carbon are available which exhibit excellent trace organic removal capabilities
- (3) Will remove organics based on molecular weight cutoff of ultrafilter membrane
- (4) Certain UV oxidation systems have been specifically designed to exhibit excellent trace organic removal capabilities. These are not to be confused with UV sterilizers
- (5) UV systems, while not physically removing bacteria, may have bactericidal or bacteriostatic capabilities limited by intensity, contact time and flowrate

#### KEPUSTAKAAN

1. Ultrafiltration or reverse osmosis for low bacteria count water for purified water. Hartech.
2. The United States Pharmacopeia 21st. rev. Rockville USP Convention, Inc. 1984.
3. Groves MJ. Parenteral Products, London: William Heinemann Medical Books Ltd. 1973 : 48 - 166.
4. Kruger D. Water as Source of Microbial Contamination-a New Possible Method of Influence. Part I. Drug Made in German 1980; 23 (1) : 16 - 20.
5. Mahoney RF. Distillation Pretreatment Equipment Considerations, Pharmaceutical Engineering, 1984; March - April : 26 - 32.
6. Marquadi K. State of the Art in Ultra - Pure Water Technology - New Trends, Drug Made in German, 1985; 28 (2) : 82 - 94.
7. Rossler R. Water and Air, two important Media in the Manufacture of Sterile Pharmaceuticals, with regard to the GMP, Drug Made in German, 1976 ; 19 (4) : 130 - 6.
8. Standnisky W. Reverse Osmosis, Technology and Systems for Water Purification, Pharmaceutical Engineering, 1984 : March - April : 34 - 6.



*Men's natures are all -alike; it is their habit that carry them apart  
(Confucius)*