



PENUNTUN PRAKTIKUM Compounding & Dispensing FRS 401

Smart, Creative and Entrepreneurial

PROGRAM STUDI

FARMASI



**FAKULTAS ILMU-ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ESA UNGGUL
JAKARTA**

2019

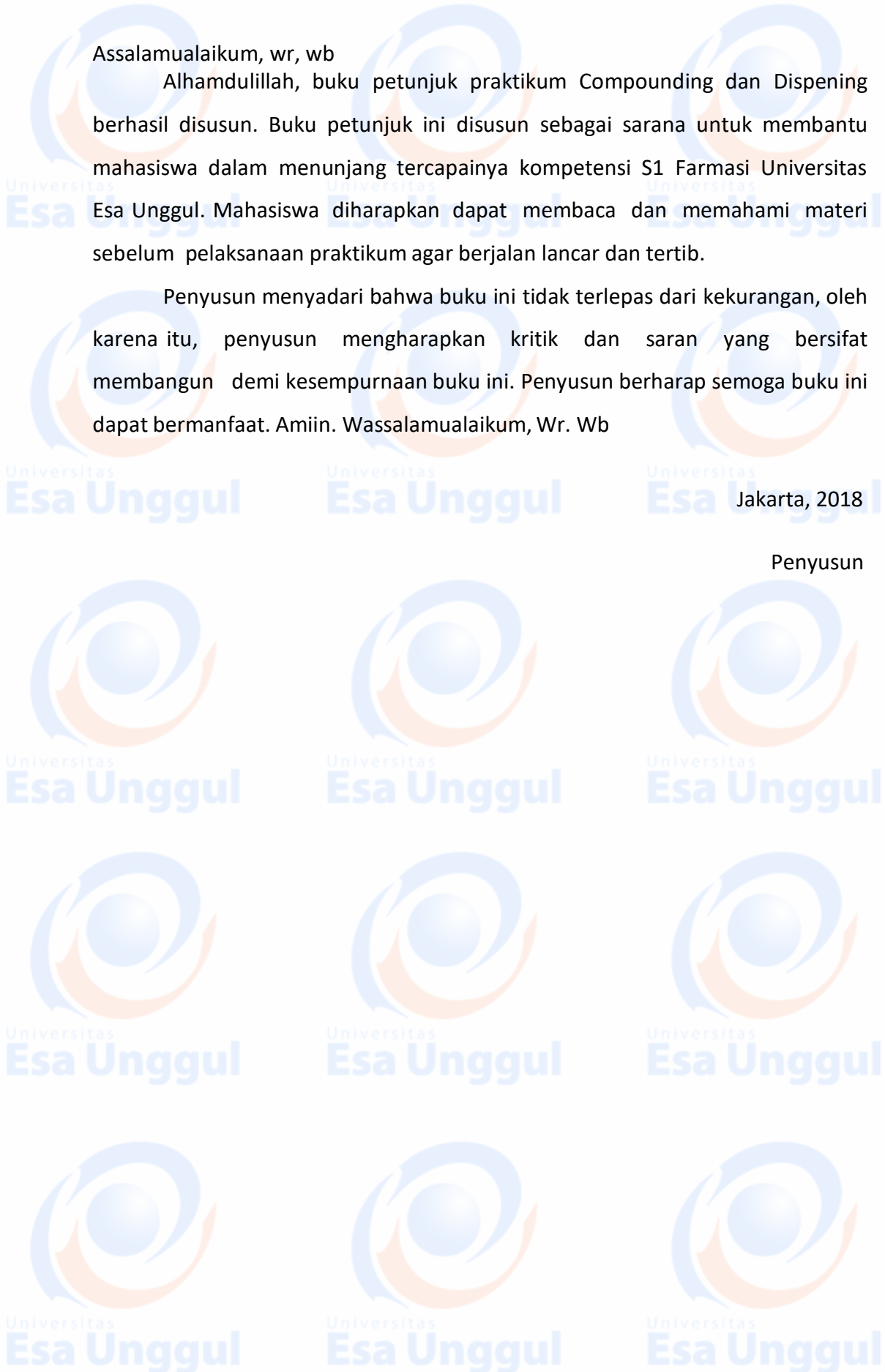
Assalamualaikum, wr, wb

Alhamdulillah, buku petunjuk praktikum Compounding dan Dispensing berhasil disusun. Buku petunjuk ini disusun sebagai sarana untuk membantu mahasiswa dalam menunjang tercapainya kompetensi S1 Farmasi Universitas Esa Unggul. Mahasiswa diharapkan dapat membaca dan memahami materi sebelum pelaksanaan praktikum agar berjalan lancar dan tertib.

Penyusun menyadari bahwa buku ini tidak terlepas dari kekurangan, oleh karena itu, penyusun mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun demi kesempurnaan buku ini. Penyusun berharap semoga buku ini dapat bermanfaat. Amiin. Wassalamualaikum, Wr. Wb

Jakarta, 2018

Penyusun



Tata Tertib Pelaksanaan Praktikum

1. Mahasiswa wajib hadir di ruang praktikum sesuai jadwal praktikum yang berlaku.
2. Mahasiswa yang datang terlambat lebih dari 15 menit tidak diperkenankan mengikuti kegiatan praktikum.
3. Mahasiswa wajib membawa farmasi kit disetiap kegiatan praktikum.
4. Mengikuti pretest sebelum praktikum dimulai.
5. Sebelum praktikum dimulai mahasiswa wajib mengenakan jas laboratorium.
6. Selama praktikum berlangsung, mahasiswa wajib menjaga ketertiban dan ketenangan laboratorium.
7. Selama pelaksanaan praktikum mahasiswa tidak diperkenankan meninggalkan ruang praktikum tanpa ijin dosen atau asisten pembimbing praktikum.
8. Setelah selesai praktikum, mahasiswa wajib merapikan dan membersihkan kembali peralatan dan tempat praktikum sesuai ketentuan yang berlaku.
9. Mahasiswa wajib absen di jurnal praktikum dan mengisi kartu kendali praktikum.
10. Mahasiswa wajib membuang sampah praktikum sesuai ketentuan yang berlaku.
11. Mahasiswa wajib melaporkan alat-alat yang rusak dan pecah ke laboran.
12. Mahasiswa wajib mengganti peralatan yang rusak atau pecah sesuai dengan ketentuan yang berlaku.
13. Mahasiswa wajib membuat laporan resmi praktikum sesuai dengan hasil praktikum.

Format Laporan dan Kriteria Penilaian

Laporan Resmi :

1. Cover laporan: nama mata praktikum, judul pertemuan, logo universitas, nama dan NIM penyusun, nama prodi, nama fakultas, nama universitas, tahun.
2. Isi :
 - a. Judul praktikum
 - b. Tujuan praktikum
 - c. Dasar teori
 - d. Metode praktikum/cara kerja
 - e. Hasil praktikum
 - f. Pembahasan disertai jurnal ilmiah
 - g. Kesimpulan
 - h. Daftar pustaka

Kriteria Penilaian :

Indikator	Point
Pretest/posttest	10
Laporan	40
UTS/UAS	40
Absensi	10

MODUL I

PEMBUATAN SEDIAAN OBAT STERIL INJEKSI VOLUME BESAR

PENDAHULUAN

Pada modul praktikum ini, Anda akan dipandu untuk melakukan pembuatan sediaan obat steril dalam bentuk injeksi volume besar, disebut juga sediaan infus steril. Sediaan infus, merupakan salah satu bentuk sediaan steril yang cara penggunaannya disuntikkan ke dalam tubuh dengan merobek jaringan tubuh melalui kulit atau selaput lendir (Syamsuni, 2007). Pembuatan sediaan ini harus dilakukan dengan hati-hati untuk menghindari timbulnya kontaminasi mikroba ataupun bahan asing. Persyaratan sediaan injeksi antara lain: isotonis, isohidris, bebas dari endotoksin bakteri dan bebas pirogen (Lachman, 1993).

Injeksi terbagi menjadi dua jenis, yaitu larutan injeksi volume besar (*Large Volume Parenteral*) dan volume kecil (*Small Volume Parenteral*). Larutan injeksi volume besar digunakan untuk intravena dengan dosis tunggal dan dikemas dalam wadah bertanda volume lebih dari 100 ml. Larutan injeksi volume kecil adalah sediaan parenteral volume kecil yang dikemas dalam wadah bertanda volume 100 ml atau kurang dan biasa disebut dengan injeksi (Departemen Kesehatan RI, 1995). Kemampuan membuat sediaan obat steril injeksi volume besar penting untuk dimiliki jika Anda bekerja di industri farmasi khususnya pada divisi Riset dan Pengembangan Sediaan Steril atau di bagian produksi sediaan obat steril. Untuk dapat mencapai tujuan praktikum, maka Anda disarankan untuk membaca terlebih dahulu modul Teori Pembuatan Sediaan Injeksi Volume Besar.

Setelah melakukan praktikum ini, Anda diharapkan untuk dapat:

1. Melakukan perhitungan **dan** penimbangan bahan aktif dan bahan tambahan untuk membuat sediaan injeksi volume besar.
2. Menuliskan perhitungan tonisitas dan osmolaritas sediaan injeksi volume besar.
3. Menuliskan prosedur pembuatan injeksi volume besar.
4. Melakukan pembuatan sediaan injeksi volume besar.
5. Melakukan evaluasi sediaan injeksi volume besar.

Agar kompetensi belajar yang telah dirancang tersebut tercapai, maka praktikum ini dikembangkan dalam empat (4) kegiatan praktikum, antara lain:

Kegiatan Praktikum 1. Pembuatan Sediaan Infus Manitol 5%

Kegiatan Praktikum 2. Pembuatan Sediaan Infus Natrium Bikarbonat 1,39%

Kegiatan Praktikum 3. Pembuatan Sediaan Infus Kalsium Glukonat 0,5%

Kegiatan Praktikum 4. Evaluasi Sediaan Injeksi Volume Besar

Kegiatan Praktikum 1

Pembuatan Sediaan Infus Manitol 5%

Pembuatan sediaan obat selalu diawali dengan preformulasi bahan aktif artinya data mengenai bahan aktif dicari selengkap mungkin, antara lain: pemerian, kelarutan, stabilitas terhadap cahaya, pH, air/hidrolisis dan udara/oksidasi. Dengan demikian Anda dapat merancang permasalahan dan penyelesaian sediaan berdasarkan data-data preformulasi bahan aktif untuk menjamin keberhasilan pembuatan sediaan.

Sediaan obat yang akan dibuat adalah infus. Infus adalah sediaan steril, dapat berupa larutan atau emulsi, bebas pirogen, sedapat mungkin isotonis dengan darah, disuntikkan langsung ke dalam vena dalam volume yang relatif besar. Infus intravena harus jernih dan praktis bebas partikel (The Departemen of Health, Social Service and Public Safety, 2002 – British Pharmacope 2009). Kecuali dinyatakan lain, infus intravena tidak boleh mengandung bakterisida atau dapar (Lachman, 1993).

Mari kita ingat, persyaratan yang harus dipenuhi dalam pembuatan infus intravena, yaitu:

1. Sediaan steril berupa larutan atau emulsi (Departemen Kesehatan RI, 1995).
2. Bebas pirogen (Departemen Kesehatan RI, 1995).
3. Sedapat mungkin dibuat isotonis dan isohidris terhadap darah.
4. Infus intravena tidak mengandung bakterisida dan zat dapar.
5. Larutan untuk infus intravena harus jernih dan praktis bebas partikel.
6. Volume netto/volume terukur tidak kurang dari nilai yang ada pada etiket sediaan.
7. Memenuhi persyaratan lain yang tertera pada injeksi. Kecuali dinyatakan lain, syarat injeksi meliputi:

Keseragaman volume

Keseragaman bobot

Pirogenitas

Sterilitas

Penyimpanan dalam wadah dosis tunggal

Penandaan: etiket menyatakan konsentrasi mosmol total dalam satuan mosmol/L (Departemen Kesehatan RI, 1995).

Pada Kegiatan Praktikum 1, Anda akan dipandu untuk membuat sediaan infus dengan bahan aktif Manitol 5%. Langkah-langkah praktikum antara lain:

1. Preformulasi zat aktif
2. Perhitungan tonisitas dan osmolaritas sediaan
3. Pendekatan formula
4. Preformulasi bahan tambahan (eksipten)
5. Persiapan alat/wadah/bahan

6. Penimbangan bahan
7. Prosedur pembuatan

Pada kegiatan praktikum 1, semua tahapan praktikum telah dituliskan secara lengkap, sebagai pedoman untuk mengisi jurnal praktikum pada kegiatan praktikum 2 dan 3. Pelajari dengan baik jurnal kegiatan praktikum 1 ini, sehingga dapat menguasai pembuatan sediaan infus steril pada kegiatan praktikum berikutnya.

Sebelum memulai praktikum, Anda perlu mempelajari cara perhitungan yang terkait dengan pembuatan sediaan steril:

Dalam sediaan injeksi dan infus umumnya bisa ada 2 – 4 macam perhitungan yaitu menghitung dapar, tonisitas sediaan, osmolaritas sediaan, dan ekivalensi dosis elektrolit. Berikut ini akan dijelaskan perhitungan tonisitas dan osmolaritas:

A. TONISITAS

Untuk menghitung tonisitas sediaan dapat digunakan 3 metode yaitu dengan metode ekivalensi NaCl (E), Penurunan titik beku (ΔT_f) dan Metode Liso. Dalam prakteknya masing-masing metode dapat dipakai tergantung data zat aktif dan eksipien yang tersedia. Jika tidak tersedia data E/ T_f , data tersebut dapat dihitung terlebih dahulu menggunakan metode Liso. Perlu diperhatikan bahwa hanya zat yang terlarut saja yang berkontribusi dalam tonisitas sediaan.

1. Metode Ekivalensi NaCl

Didefinisikan sebagai suatu faktor yang dikonversikan terhadap sejumlah tertentu zat terlarut terhadap jumlah NaCl yang memberikan efek osmotik yang sama atau ekivalensi natrium klorida memberikan jumlah natrium klorida (g) yang menghasilkan tekanan osmotik sama seperti 1 g bahan obat dengan syarat bahwa baik natrium klorida maupun bahan obat berada dalam larutan bervolume sama. Misalnya ekivalensi NaCl asam borat 0,55 berarti 1 g asam borat di dalam larutan memberikan jumlah partikel yang sama dengan 0,55 g NaCl. Suatu sediaan dikatakan isotonis jika memiliki tonisitas sama dengan 0,9% NaCl. Perlu diingat bahwa tidak semua sediaan bisa dibuat isotonis dengan menambahkan pengisotonis NaCl. Nilai E dapat dirujuk pada literatur seperti Farmakope Indonesia V, *The Pharmaceutical Codex* dan literature lain. Nilai E pada literatur dapat bervariasi, tergantung pada konsentrasi bahan, pemilihan E didasarkan pada konsentrasi yang paling mendekati konsentrasi bahan yang digunakan dalam formula.

Dengan bantuan ekivalensi natrium klorida (E) dapat dihitung volume air yang dibutuhkan untuk membuat larutan bahan obat isotonis. Untuk itu berlaku :

$$\text{Tonisitas total} = (m_1 \cdot E_1) + (m_2 \cdot E_2) + (m_n \cdot E_n)$$

Keterangan:

m : Massa bahan obat (g) dan larutan yang dibuat

E : Ekuivalensi natrium klorida

a. *Contoh Soal 1:*

Diketahui:

- 500 mL larutan Etilmorfin klorida 2%
- E Etilmorfin klorida = 0,15 (FI IV, hlm. 1243)

Berapa NaCl yang harus ditambahkan agar larutan isotonis?

$$\begin{aligned} \text{Tonisitas sediaan} &= m \times E \\ &= 2\% \times 0,15 \\ &= 0,3\% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{NaCl yang harus ditambahkan agar larutan isotonis} \\ &= 0,9\% - 0,3\% \\ &= 0,6\% \end{aligned}$$

b. *Contoh soal 2:*

R/	Ranitidin HCl	27,9 mg
	Na ₂ HPO ₄ anhidrat	0,98 mg
	KH ₂ PO ₄	1,5 mg
	add Aqua p.i	1 ml

Berapa NaCl yang perlu ditambahkan agar isotonis?

$$\text{Ranitidin HCl } 27,9 \text{ mg/mL} = 2,79 \text{ g/100mL} = 2,79\%$$

Na₂HPO₄ anhidrat, di dalam larutan membentuk Na₂HPO₄ dihidrat sehingga kesetaraan konsentrasinya menjadi: Na₂HPO₄ dihidrat

$$\frac{\text{Mr Na}_2\text{HPO}_4 \text{ dihidrat}}{\text{Mr Na}_2\text{HPO}_4 \text{ anhidrat}} \cdot 0,98 \text{ mg}$$

$$\frac{159,96}{141,96} \cdot 0,98 \text{ mg}$$

$$1,1 \text{ mg}$$

$$[\text{Na}_2\text{HPO}_4 \text{ dihidrat}] = \text{Na}_2\text{HPO}_4 \text{ dihidrat } 1,1 \text{ mg/mL} = 0,11 \text{ g/100mL} = 0,11\%$$

$$\text{KH}_2\text{PO}_4 \text{ } 1,5 \text{ mg/mL} = 0,15 \text{ g/100mL} = 0,15\%$$

Dari FI IV hlm. 1236 – 1361 didapatkan:

Nama Zat	Konsentrasi	E
Ranitidin HCl	2,79%	$E^{3\%} = 0,16$
Na ₂ HPO ₄ dihidrat	0,11%	$E^{0,5\%} = 0,44$
KH ₂ PO ₄ 1,5 mg/mL	0,15%	$E^{0,5\%} = 0,48$

Maka kesetaraan NaCl (E) untuk masing-masing zat (dalam 100 ml sediaan):

Nama Zat	Konsentrasi	E	Tonistas (%)
Ranitidin HCl	2,79 %	$E^{3\%} = 0,16$	$2,79\% \times 0,16 = 0,446$
Na ₂ HPO ₄ dihidrat	0,11 %	$E^{0,5\%} = 0,44$	$0,11\% \times 0,44 = 0,0484$
KH ₂ PO ₄ 1,5 mg/mL	0,15 %	$E^{0,5\%} = 0,48$	$0,15\% \times 0,48 = 0,072$
Tonistas total sediaan			$= 0,446+0,0484+0,072$ $= 0,5664$

$$\begin{aligned} \text{NaCl yang perlu ditambahkan agar isotonis} &= (0,9 - 0,5664)\% \\ &= 0,3336 \% \end{aligned}$$

2. Metode Penurunan Titik Beku

Suatu sediaan dikatakan isotonis jika mengakibatkan penurunan titik beku (ΔT_f) sebanyak $0,52^\circ$ dari titik beku pelarut murni yang digunakan. **$\Delta T_f 0,52^\circ$ ini adalah penurunan titik beku yang diakibatkan oleh 0,9% NaCl atau 5,5% Dekstrosa dalam air.** Dengan ini kita pun dapat menarik hubungan antara metode ekivalensi NaCl dan metode penurunan titik beku sehingga dapat menghitung tonistas sediaan apabila data zat aktif dan excipien terlarut ada yang berupa data E dan ΔT_f . Ada 2 cara dalam menghitung tonistas dengan metode ini yaitu:

Cara 1

Dengan menggunakan persamaan : $W = \frac{0,52 - a}{b}$

W = Jumlah (g) bahan pengisotonis dalam 100 ml larutan

a = Turunnya titik beku air akibat zat terlarut, dihitung dengan memperbanyak nilai untuk larutan 1%

b = Turunnya titik beku air yang dihasilkan oleh 1% b/v bahan pembantu isotonis.
Jika konsentrasi tidak dinyatakan, a = 0.

Cara 2

Dengan menggunakan persamaan: $T_b = \frac{K.m.n.1000}{M.L}$

T_b = turunnya titik beku larutan terhadap pelarut murninya

K = turunnya titik beku pelarut dalam MOLAR (konstanta Kryoskopik air = 1,86 yang menunjukkan turunnya titik beku 1 mol zat terlarut dalam 1000 g cairan)

m = zat yang ditimbang (g)
 n = jumlah ion
 M = berat molekul zat terlarut
 L = massa pelarut (g)

a. Contoh Soal:

R/ Ranitidin HCl 27,9 mg
 Na₂HPO₄ anhidrat 0,98 mg
 KH₂PO₄ 1,5 mg
 add Aqua p.i 1 ml

Berapa NaCl yang perlu ditambahkan agar isotonis?

Data nilai $\Delta T_f^{1\%}$ (Penurunan titik beku yang diakibatkan oleh 1% zat)

Zat	Tf ^{1%}	Konsentrasi zat (%)	Tf Zat Dalam Sediaan
Ranitidin HCl	0,1	2,79	0,279
Na ₂ HPO ₄ dihidrat	0,24	0,11	0,0264
KH ₂ PO ₄	0,25	0,15	0,0375

Isotonis → $\Delta T_f = 0,52$

maka kekurangan ΔT_f agar isotonis = $0,52 - (0,279 + 0,0264 + 0,0375) = 0,1771$

ΔT_f sebesar 0,52 sebanding dengan 0,9% NaCl maka ΔT_f 0,1771 sebanding dengan NaCl sebesar:

$$\frac{0,1771}{0,52} \times 0,9\% = 0,306\%$$

maka jumlah NaCl yang perlu ditambahkan ke dalam sediaan agar isotonis adalah sebesar 0,306 gram/100 mL sediaan atau 3,06 mg/mL sediaan.

3. Metode Liso

Metode ini dipakai jika data E dan ΔT_f tidak diketahui. Dengan menggunakan Liso dapat dicari harga E atau ΔT_f zat lalu perhitungan tonisitas dapat dilanjutkan seperti cara di atas.

Hubungan antara Ekuivalensi NaCl (E) dengan Liso:

$$E = 17 \frac{\text{Liso}}{M}$$

Keterangan:

E = Ekuivalensi NaCl

Liso = Nilai tetapan Liso zat (lihat tabel)

M = Massa molekul zat

Hubungan antara ΔT_f dengan Liso :

$$T_f = \frac{\text{Liso } m \cdot 1000}{M \cdot V}$$

Keterangan:

ΔT_f = Penurunan titik beku

Liso = Nilai tetapan Liso zat (lihat tabel)

m = Bobot zat terlarut (gram)

M = Massa molekul zat

V = Volume larutan (mL)

Tabel Liso (*Lachman Parenteral, vol. 1, 2nd ed., 1992, 211; Physical Pharmacy, 1993, Ed. 4th, 181*)

Tipe zat	Liso	Contoh
Non elektrolit	1,9	<i>Sucrose, glycerin, urea, camphor</i>
Weak elektrolit	2,0	<i>Phenobarbital, cocaine, boric acid</i>
Divalent elektrolit	2,0	Zink sulfat, magnesium sulfat
Univalent elektrolit	3,4	<i>NaCl, cocaine hydrochloride, sodium Phenobarbital</i>
Uni-Divalen elektrolit	4,3	Na sulfat, atropin sulfat
Di-Univalen elektrolit	4,8	Kalsium klorida, kalsium bromida, zink klorida
Uni-trivalen elektrolit	5,2	Na-fosfat, <i>sodium citrate</i>
Tri-univalen elektrolit	6,0	Alumunium klorida, <i>ferric iodide</i>
Tetraborate elektrolit	7,6	<i>Sodium borate, potassium borate</i>

B. OSMOLARITAS(FIED. IV HLM. 1020)

Etiket pada larutan yang diberikan secara intravena untuk melengkapi cairan, makanan bergizi, atau elektrolit dan injeksi manitol sebagai diuretika osmotik disyaratkan untuk mencantumkan kadar osmolarnya. Keterangan kadar osmolar pada etiket suatu larutan parenteral membantu untuk memberikan informasi pada dokter apakah larutan tersebut hipo-osmotik, iso-osmotik, atau hiper-osmotik.

Satuan kadar osmolar = miliosmol (disingkat mOsm) = zat terlarut per liter larutan.

Kadar osmolar ideal dapat ditentukan dengan rumus :

(Lachman, Leon, et al, 1993, 2nd edition, hlm. 561)

$$\frac{\text{mOsmole}}{\text{L}} = \frac{\text{Weight of substance (g)}}{\text{Molecular weight (g)} \times \text{number of species (n)}} \times 1000$$

a. Contoh soal

Dibuat infus yang mengandung KCl 2,98 g/L dan dekstrosa 42,09 g/L

Osmolaritas KCl

$$W = 2,98 \text{ g/L}$$

$$n = \text{K}^+ + \text{Cl}^- = 2 \text{ ion}$$

$$\text{BM} = 74,55$$

$$\text{mOsmole / L} = \frac{2,98 \text{ g} \times 1000 \times 2}{74,55} = 79,95 \text{ mOsmole / L}$$

Osmolaritas dekstrosa

$$n = 1 \text{ molekul dekstrosa}$$

$$\text{mOsmole / L} = \frac{42,09 \text{ g} \times 1000 \times 1}{198,2} = 212,36 \text{ mOsmole / L}$$

$$\text{mOsmol/L total adalah } 79,95 + 212,36 = 292,31 \text{ mOsmol / L}$$

5% Ca-glukonat telah memberikan 348,52 mOsmol/liter (sedikit hipertonis) sehingga tidak perlu penambahan NaCl untuk mencapai isotonis (0,9% NaCl).

HUBUNGAN ANTARA OSMOLARITA DAN TONISITAS

Osmolaritas (mOsmol / liter)	Tonisas
> 350	Hipertonis
329-350	Sedikit hipertonis
270-328	Isotonis
250-269	Sedikit Hipotonis
0-249	Hipotonis

PERHITUNGAN DAN PENIMBANGAN BAHAN

Perhitungan ini dapat digunakan untuk semua sediaan steril, tidak hanya berlaku untuk Sediaan Injeksi Volume Besar saja.

Akan dibuat sediaan infus X, sejumlah A botol @ Z ml dengan kekuatan sediaan W%

Sediaan yang ditugaskan untuk dibuat sebanyak A botol @ Z ml ditambah keperluan evaluasi:

Penetapan volume injeksi dalam wadah	1	botol atau lebih
Pemeriksaan bahan partikulat dalam injeksi	1	botol
Penetapan pH	0	botol (setelah penetapan vol)
Uji kebocoran		semua (tidak destruktif)
Uji kejernihan larutan		semua (tidak destruktif)
Identifikasi	3	botol
Penetapan kadar	3	botol
Uji sterilitas	10	botol
Uji endotoksin bakteri	2	botol
Uji pirogen	2	botol
<u>Penetapan potensi antibiotik secara mikroba (bila antibiotik)</u>	<u>1</u>	<u>botol +</u>
Total		B botol

Jumlah Sediaan	Jumlah Botol		Volume	Jumlah
Tugas	A	X ml
Evaluasi	B	X ml
Jumlah	C	X ml	P ml

Jadi, total sediaan yang akan dibuat adalah A botol (yang ditugaskan) ditambah B botol untuk evaluasi = C botol.

Kelebihan volume tiap wadah untuk cairan encer untuk sediaan dengan volume lebih dari 50,0 ml yaitu 2% (FI IV hlm. 1044)

$$\rightarrow 2\% \times Z \text{ ml} \times C \text{ botol} = Q \text{ ml}$$

$$\text{Total volume} = P \text{ ml} + Q \text{ ml} = R \text{ ml}$$

Kelebihan volume total untuk antisipasi kehilangan selama proses = 10%

$$\rightarrow 10\% \times R \text{ ml} = S \text{ ml}$$

Maka volume total yang dibuat adalah = R ml + S ml = T ml

Kesimpulan : jumlah bulk yang akan dibuat adalah T ml infus X

Penimbangan

Formula yang akan dibuat :

R/	Zat aktif	W %
	Zat Tambahan	N %
	Aqua pro injeksi ad	Z mL

$$\text{Zat aktif} : W\% \times T \text{ ml} = F \text{ gram}$$

Zat aktif dilebihkan 5% (Benny Logawa (buku petunjuk praktikum) hlm 28) atau sesuai monografi sediaan (selisih rentang kadar dibagi 2) untuk mengantisipasi

kehilangan akibat absorpsi oleh karbon aktif hal ini bukan sesuatu yang mutlak, hanya sebagai petunjuk umum saja.

Zat aktif yang dilebihkan : $F \text{ gram} \times 5\% = G \text{ gram}$

Total jumlah.....(zat aktif) yang digunakan adalah : $F \text{ gram} + G \text{ gram} = H \text{ gram}$

Karbon aktif 0,1% b/v (terhadap volume total) = $0,1\% \times T \text{ ml} = K \text{ gram}$

Zat tambahan : $N \% \times T \text{ ml}$

Aqua pro injeksi ad T ml

Zat dalam formula	Bobot dalam formula (Z ml)	Bobot untuk T ml (yang akan dibuat)
Zat aktif mg mg
Eksipien 1 mg mg
Eksipien 2 mg mg
Dst mg mg

Kesimpulan :

Untuk membuat sediaan infus...% sebanyak C botol, @....ml diperlukan :

Zat aktif : H gram

Karbon aktif : K gram

dll.....

Aqua pro injection hingga T ml

B. PROSEDUR UMUM PEMBUATAN

1. Penyiapan ruangan

Ruangan disterilisasi dengan penyinaran lampu ultraviolet selama 24 jam.

2. Alat yang dibutuhkan

Pembuatan infus membutuhkan alat dengan volume besar dan bebas pirogen. Gelas piala yang digunakan dikalibrasi dulu sesuai dengan volume larutan yang dibuat.

Kemasan : Flakon mL (sesuai kebutuhan)

Sterilisasi peralatan :

No	Alat	Jumlah	Cara sterilisasi	Keterangan
1	Kaca arloji	3	Oven, 170°C, 1 jam	Dibungkus kertas perkamen / alufoil
2	Spatel	2	Oven, 170°C, 1 jam	Dibungkus kertas perkamen / alufoil
3	Pinset	1	Oven, 170°C, 1 jam	Dibungkus kertas perkamen / alufoil

4	Pipet	2	Oven, 170°C, 1 jam	Dibungkus kertas perkamen / alufoil
5	Batang pengaduk gelas	2	Oven, 170°C, 1 jam	Dibungkus kertas perkamen / alufoil
6	Corong gelas	1	Oven, 170°, 1 jam	Dibungkus kertas perkamen / alufoil
7	Botol infus	Sesuai dengan tugas	Autoklaf, 121°C, 15 menit	Mulut dibungkus kertas perkamen / alufoil
8	Gelas Piala (diisi kertas saring lipat rangkap 2)	2	Autoklaf, 121°C, 15 menit	Mulut dibungkus kertas perkamen / alufoil
9	Gelas ukur	2	Autoklaf, 121°C, 15 menit	Mulut dibungkus kertas perkamen / alufoil
10	Labu Erlenmeyer	3	Autoklaf, 121°C, 15 menit	Mulut dibungkus kertas perkamen / alufoil
11	Karet pipet	2	Alkohol 70% selama 24 jam	Direndam

3. PROSEDUR

Tara botol infus **R** ml (dilakukan sebelum sterilisasi botol infus).

- a. Zat aktif ditambahkan lain (jika ada).
- b. Zat aktif dimasukkan ke dalam gelas piala steril yang sudah dikalibrasi sejumlah volume infus yang akan dibuat.
- c. Tuangkan aqua pro injeksi untuk melarutkan zat aktif dan untuk membilas kaca arloji (begitu pula dengan zat tambahan).
- d. Karbon aktif yang telah ditimbang sebanyak 0,1%b/v dimasukkan ke dalam larutan. Tambahkan aqua pro injeksi hingga $\frac{3}{4}$ volume batas (80% volume).
- e. Ukur pH larutan. *Adjust* dengan NaOH atau HCL 1 N bila perlu.
- f. Genapkan volume dengan Aqua PI.
- g. Gelas piala ditutupi kaca arloji dan disisipi batang pengaduk.
- h. Panaskan larutan pada suhu 60-70 °C selama 15 menit (waktu dihitung setelah dicapai suhu 60-70 °C) sambil sesekali diaduk. Cek suhu dengan termometer.
- i. Siapkan erlenmeyer steril bebas pirogen, corong, dan kertas saring rangkap 2 yang telah terlipat dan telah dibasahi air bebas pirogen.
- j. Saring larutan hangat-hangat ke dalam erlenmeyer.
- k. Tuang larutan ke dalam kolom melalui saringan G5/G3 dengan bantuan pompa penghisap (pori-pori kertas Whattman 0,45 µm)

- l. Filtrat dari kolom ditampung ke dalam botol infus steril yang telah ditara.
- m. Botol ditutup dengan flakon steril, kemudian diikat dengan simpul *champagne*.
- n. Sterilisasi akhir dalam autoklaf pada suhu 121 °C selama 15 menit.
- o. Sediaan diberi etiket dan dikemas dalam dus dan disertakan brosur informasi obat.

Setelah memahami prosedur pembuatan, penimbangan dan perhitungan sediaan steril, Anda dapat mulai mempelajari jurnal praktikum dan melaksanakan prosedur pembuatan infus Manitol:

I. PREFORMULASI ZAT AKTIF

Manitol (C₆H₁₄O₆)

BM = 182,17

Pemerian	Serbuk kristal berwarna putih dan tidak berbau atau granul mengalir bebas, rasa manis. (<i>The Handbook of Pharmaceutical Excipients hlm. 449</i>)
Kelarutan	Larut 1 dalam 5,5 air; larut 1 dalam 83 etanol 95%; larut 1 dalam 18 gliserin. (<i>The Handbook of Pharmaceutical Excipients hlm. 451</i>)
Stabilita Panas Hidrolisis/ oksidasi Cahaya	Serbuk kristal meleleh pada suhu 166-168C. Stabil terhadap Panas (<i>The Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Ed 2009 hlm. 429</i>) Larutan manitol dalam air bersifat stabil, baik oleh dingin, asam/basa encer maupun oksigen dari udara (tanpa kehadiran katalis). (<i>The Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Ed 2009 hlm. 429</i>) Manitol disimpan dalam wadah yang resisten terhadap cahaya dan kedap udara, pada suhu kamar. (<i>International Journal of Pharmaceutics, Wendy L. Hulse et. al., 2009</i>)
Kesimpulan : Dibuat sediaan infus yang mengandung Manitol 5%	
Bentuk zat aktif : <i>base</i>	
Bentuk sediaan : larutan	
Cara sterilisasi sediaan : metode panas lembab dengan autoklaf suhu 121°C selama 15 menit	
Kemasan: Dalam wadah dosis tunggal, dari kaca atau plastik, sebaiknya dari kaca tipe I atau tipe II (<i>Farmakope Indonesia Ed. IV hlm. 520</i>)	

II. PERHITUNGAN TONISITAS DAN OSMOLARITAS

1. Tonisitas

Metode : L_{iso}

Perhitungan : a. Tonisitas

Rumus ekivalensi manitol 5% = % kadar (m) x E

Nilai E belum diketahui, sehingga dilakukan perhitungan menggunakan metode L_{iso} - dengan rumus:

$$E = 17 \frac{L_{iso}}{M}$$

Keterangan:

E = Ekivalensi NaCl

L_{iso} = Nilai tetapan Liso zat (lihat tabel Penentuan Nilai Liso yang ada di bagian rangkuman)

M = Massa molekul zat

$$\begin{aligned} & 17 \frac{1,9}{182,17} \\ & = 0,1773\% \end{aligned}$$

Nilai E telah diketahui, sehingga ekivalensi manitol 5% dapat dihitung:

$$\begin{aligned} \text{Rumus ekivalensi manitol 5\%} &= \% \text{ kadar (m)} \times E \\ &= 5\% \times 0,1773 \\ &= 0,8865\% \end{aligned}$$

Dengan demikian:

Jumlah NaCl yang ditambahkan supaya sediaan isotonis

$$\begin{aligned} &= (0,9 - 0,8865)\% = 0,0135\% \\ &= 0,0135 \text{ g dalam } 100 \text{ mL.} \end{aligned}$$

Osmolaritas

Rumus osmolaritas:

$$\begin{aligned} \text{Osmolaritas manitol} &= \frac{\text{bobot zat (g / L)}}{\text{bobot molekul}} \times 1000 \times \text{Jumlahion} \\ &= 50 \text{ g/L} / 182,17 \times 1000 \times 1 \\ &= 274,469 \text{ mOsmol/L} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Osmolaritas NaCl} &= \frac{\text{bobot zat (g / L)}}{\text{Jumlahion bobot molekul}} \times 1000 \times 2 \\ &= 0,135 \text{ g/L} / 58,44 \times 1000 \times 2 \\ &= 4,620 \text{ mOsmol/L} \end{aligned}$$

Osmolaritas total = 274,469 + 4,620 = 279,089 mOsmol/L

Kesimpulan :

Sediaan bersifat hipo-iso-hipertonis : isotonis

Perhatian yang harus dicantumkan dalam informasi obat : -

III. PENDEKATAN FORMULA

No	Bahan	Jumlah	Fungsi/alasan penambahan bahan
1	Manitol	5%	Zat aktif
2	NaCl	0,0135%	Pengisotonis
3	NaOH	0,25 mL	Pengatur pH
4	Aqua pro injeksi	Add 700 mL	Pelarut

IV. PREFORMULASI EKSIPIEN

Natrium Klorida

(*The Handbook of Pharmaceutical Excipients* hlm. 637)

Pemerian	Serbuk hablur putih atau kristal tidak berwarna, mempunyai rasa asin.
Kelarutan	Sedikit larut dalam etanol 1: 250 dalam etanol 95% 1:10 dalam gliserin 1:2,8 dalam air 1:2,6 dalam air 100°C
Stabilita Panas Hidrolisis Cahaya	Tahan panas hingga suhu 804 °C. pH 6,7-7,3 pada larutan jenuh. Harus terlindung dari cahaya.
Kesimpulan: Natrium klorida berfungsi sebagai pengisotonis, sangat larut dalam air dan tidak tahan terhadap cahaya.	
Cara sterilisasi : Larutan yang mengandung natrium klorida dapat disterilisasi akhir menggunakan autoklaf. Bila dalam bentuk serbuk, maka disterilisasi dengan oven pada suhu 170°C selama 1 jam (<i>The Pharmaceutical Codex</i> , 1994 hlm. 164)	
Kemasan : Disimpan dalam wadah yang terlindung dari cahaya, kering dan tertutup rapat.	

Carbo Adsorbens (Arang Jerap)

(Farmakope Indonesia Ed. IV hlm. 173)

Pemerian	Serbuk halus, bebas dari butiran, hitam; tidak berbau; tidak berasa.
Kelarutan	Praktis tidak larut dalam air dan dalam etanol.
Fungsi	Penjerap pirogen, menghilangkan pirogen dalam sediaan.
Kemasan	Dalam wadah tertutup baik.

Aqua pro injection

(Farmakope Indonesia Ed. IV, 112-113).

Pemerian	Air untuk injeksi yang disterilisasi dan dikemas dengan cara yang sesuai, tidak mengandung bahan antimikroba atau bahan tambahan lainnya. Cairan jernih, tidak berwarna, tidak berbau
Kelarutan	Bercampur dengan banyak pelarut polar
Stabilita Panas Hidrolisis Cahaya	Tahan panas hingga suhu 804 °C. pH 6,7-7,3 pada larutan jenuh. Harus terlindung dari cahaya.

Kesimpulan:

Air dapat bereaksi dengan obat atau eksipien lain yang dapat terhidrolisis. Air dapat bereaksi dengan logam alkali dan secara cepat dengan logam alkali tanah dan oksidanya, seperti kalium oksida dan magnesium oksida. Air juga bereaksi dengan garam anhidrat untuk membentuk hidrat dengan berbagai komposisi dengan material organik tertentu.

(Handbook of Pharmaceutical Excipients hlm. 802-806)

Natrium hidroksida

(Farmakope Indonesia Ed. IV, 589-590).

Pemerian	Massa putih atau praktis putih, tersedia dalam bentuk pellet, serpihan atau batang, atau bentuk lain.
Kelarutan	1:7,2 dalam etanol; Tidak larut dalam eter; Larut dalam gliserin; 1: 4,2 dalam metanol; 1:0,9 dalam air; 1:0,3 pada 100°C.
Stabilita HHidrolisis	Stabil terhadap suhu. Padatan NaOH sebaiknya disimpan dalam tempat sejuk. Bersifat higroskopis sehingga dapat mengikat karbondioksida dan air dari udara. Padatan NaOH sebaiknya disimpan dalam tempat kering.

V. PERSIAPAN ALAT/WADAH/BAHAN

1. Alat

No	Nama alat	Jumlah	Cara sterilisasi (lengkap)
1	Kaca arloji	3	Dalam oven 170°C selama 1 jam
2	Batang pengaduk	3	Dalam oven 170°C selama 1 jam
3	Gelas kimia 500 ml	1	Dalam oven 170°C selama 1 jam
4	Gelas kimia 100 ml	1	Dalam oven 170°C selama 1 jam
5	Erlenmeyer 1 L	2	Dalam autoklaf 121°C selama 15 menit
7	Erlenmeyer 500 ml	2	Dalam autoklaf 121°C selama 15 menit
8	Corong	2	Dalam oven 170°C selama 1 jam
9	Spatula	3	Dalam oven 170°C selama 1 jam
10	Pipet tetes	2	Dalam oven 170°C selama 1 jam
11	Termometer	2	Dalam oven 170°C selama 1 jam
8	Kertas saring	6	Dalam autoklaf 121°C selama 15 menit
9	Kertas membran 0,45 µm	4	Dalam autoklaf 121°C selama 15 menit
10	Kertas membran 0,22 µm	4	Dalam autoklaf 121°C selama 15 menit

2. Wadah

No	Nama alat	Jumlah	Cara sterilisasi (lengkap)
1	Botol infus flakon 500 ml	1	Autoklaf 121°C selama 15 menit
2	Karet tutup flakon	1	Rendam dengan etanol 70% selama 24 jam

VI. PENIMBANGAN BAHAN

Jumlah sediaan yang dibuat : 1 botol infus @ 500 ml

Untuk sediaan dengan volume lebih dari 50 ml, volume terpindahkan untuk masing-masing wadah sebesar 2% mL (*Farmakope Indonesia IV, 1044*) sehingga untuk sediaan sebanyak 500 ml ketika dimasukkan ke dalam kemasan harus dilebihkan sampai 510 ml.

Pembuatan juga dilebihkan untuk mengantisipasi kehilangan zat pada saat pembilasan, penyaringan dan evaluasi sehingga sediaan dibuat sebanyak 700 ml larutan untuk 1 botol infus @ 510 mL.

No	Nama bahan	Jumlah yang ditimbang
1	Manitol	Jumlah Manitol yang ditimbang dlebihkan 5% (selisih rentang kadar dibagi 2) untuk mengantisipasi kehilangan akibat absorpsi oleh karbon aktif (<i>Farmakope Indonesia IV, 520</i>) Manitol 5% = 5 gram/100 ml Untuk 1100 ml larutan sediaan $\frac{5\text{ gr}}{100\text{ ml}} \times 700\text{ ml} = 35\text{ gr}$ Jumlah yang ditimbang yaitu $35\text{ gram} + 5\% \times 35\text{ gram} = 36,75\text{ gram}$
2	NaCl	94,5 mg
3	NaOH 1N	0,25 mL
4	Karbon aktif 0,1 %	2,2 g (0,7g untuk sediaan; 1,5 g untuk air bebas pirogen)

VII. PROSEDUR PEMBUATAN

RUANG	PROSEDUR
<i>Grey area</i> (ruang sterilisasi)	<ol style="list-style-type: none"> Semua alat dan wadah disterilisasi dengan cara masing-masing. Gelas kimia ditara dahulu sebelum disterilisasi. Pembuatan air steril pro injeksi: 1500 ml aquabidest disterilkan dengan autoklaf 121C selama 15 menit. Setelah disterilisasi, semua alat dan wadah dimasukkan ke dalam <i>white area</i> melalui <i>transfer box</i>.
<i>Grey area</i> (ruang penimbangan)	<ol style="list-style-type: none"> Mannitol ditimbang sebanyak 36,75 g menggunakan kaca arloji steril Natrium klorida ditimbang sebanyak 94,5 mg menggunakan kaca arloji steril Karbon aktif ditimbang sebanyak masing-masing 1,5 g dan 0,7 g menggunakan kaca arloji steril untuk depirogenasi aqua p.i dan sediaan akhir. Membuat air bebas pirogen dengan cara memindahkan 1500 ml air pro injeksi ke dalam erlenmeyer 2 L kemudian tambahkan 1,5 g <i>Carbo adsorbens</i> lalu tutup dengan kaca arloji, sisipi dengan batang pengaduk. Panaskan pada suhu 60-70C selama 15 menit (gunakan termometer). Saring larutan dengan kertas saring rangkap 2, lalu disterilisasi membran melalui kolom G3 dengan membran filter 0,22 µm. Air steril bebas pirogen ini digunakan untuk membilas

RUANG	PROSEDUR
	alat dan wadah yang telah disterilisasi dan menggenapkan volume sediaan.
<p><i>White area</i> Kelas C (ruang pencampuran dan pengisian)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Manitol sebanyak 36,75 g dilarutkan dengan 350 mL aqua pro injeksi bebas pirogen ke dalam gelas kimia 500 mL dan diaduk dengan batang pengaduk hingga zat larut. 2. Natrium klorida sebanyak 94,5 mg dilarutkan dengan 50 mL aqua pro injeksi bebas pirogen ke dalam gelas kimia 100 mL dan diaduk dengan batang pengaduk hingga zat larut sempurna. 3. Larutan mannitol dan larutan natrium klorida dicampurkan dalam labu erlenmeyer 1 L lalu diaduk homogen. Tambahkan aqua pro injeksi bebas pirogen hingga mencapai sekitar 500 mL. 4. Dilakukan pengecekan pH dengan beberapa tetes larutan menggunakan pH indikator atau pH meter. 5. Bila nilai pH belum mencapai nilai yang diharapkan, tambahkan larutan NaOH 0,1 N atau HCl 0,1 N hingga pH larutan mencapai 7,4. Lalu genapkan dengan air pro injeksi bebas pirogen hingga 700 ml. 6. Karbon aktif sebanyak 0,7 g dimasukkan ke dalam larutan sediaan dan diaduk hingga merata, lalu dipanaskan di atas api Bunsen atau <i>hot plate</i> hingga suhu 60-70°C selama 15 menit sambil diaduk sekali-kali. 7. Kertas saring dilipat menjadi dua rangkap dan dibasahi dengan aqua pro injeksi bebas pirogen, kemudian dipasang pada corong dan ditempatkan pada labu Erlenmeyer 2 L yang lain. Larutan sediaan disaring menggunakan kertas saring tersebut dalam keadaan masih panas. 8. Larutan sediaan disaring kembali menggunakan membran filter 0,22 µm dalam kolom G3. 9. Filtrat dimasukkan ke dalam 1 botol flakon yang telah ditara sebanyak 510 mL.
<p><i>Grey area</i> (Ruang penutupan)</p>	Flakon ditutup dengan menggunakan tutup karet flakon steril dengan simpul <i>champagne</i> .
<p><i>Grey area</i> (Ruang sterilisasi)</p>	Sterilisasi akhir dilakukan dengan autoklaf 121°C selama 15 menit.
<p><i>Grey area</i> (Ruang evaluasi)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dilakukan evaluasi sediaan. 2. Sediaan diberi etiket yang sesuai.

RINGKASAN

- 1) Infus merupakan sediaan steril berupa larutan atau emulsi dengan air sebagai fase kontinu; biasanya dibuat isotonis dengan darah. Prinsipnya infus dimaksudkan untuk pemberian dalam volume yang besar. Infus tidak mengandung tambahan berupa pengawet antimikroba. Larutan untuk infus diperiksa secara visibel pada kondisi yang sesuai adalah jernih dan praktis bebas partikel-partikel.
- 2) Persyaratan infus intravena
 - a) Sediaan (dapat berupa larutan/emulsi) harus steril (FI IV, hlm 855)
 - b) Injeksi harus memenuhi syarat Uji Sterilitas yang tertera pada Uji Keamanan Hayati.
 - c) Bebas pirogen (FI IV, hlm 908)
 - d) Untuk sediaan lebih dari 10 ml, memenuhi syarat Uji Pirogenitas yang tertera pada Uji Keamanan Hayati.
 - e) Isotonis (sebisa mungkin)
 - f) Isohidris
 - g) Larutan untuk infus intravena harus jernih dan praktis bebas partikel
 - h) Infus intravena tidak mengandung bakterisida dan zat dapar
 - i) Penyimpanan dalam wadah dosis tunggal.
 - j) Volume netto/volume terukur tidak kurang dari nilai nominal
- 3) Pada Kegiatan Praktikum 1, Anda telah melakukan pembuatan sediaan infus dengan bahan aktif Manitol 5%. Langkah-langkah praktikum yang telah dilakukan antara lain:
 - a) Preformulasi zat aktif
 - b) Perhitungan tonisitas dan osmolaritas sediaan
 - c) Pendekatan formula
 - d) Preformulasi bahan tambahan (eksipien)
 - e) Persiapan alat/wadah/bahan
 - f) Penimbangan bahan
 - g) Prosedur pembuatan

TES 1

Pilihlah satu jawaban yang paling tepat!

- 1) Berikut merupakan bahan tambahan yang boleh diberikan pada sediaan infus:
 - A. Zat pendapar
 - B. Peng-*adjust* pH
 - C. Vitamin dan mineral
 - D. Karbohidrat dan elektrolit
 - E. Air

- 2) Dalam proses depirogenasi menggunakan karbon aktif, mengapa memerlukan pemanasan pada suhu 60-70°C?
- Karena karbon aktif stabil pada suhu 60-70°C
 - Untuk meningkatkan kapasitas penyerapan karbon aktif
 - Untuk mencegah karbon aktif menyerap bahan aktif
 - Untuk meningkatkan kelarutan bahan aktif dalam air
 - Untuk meningkatkan kelarutan karbon aktif dalam air

- 3) Sediaan infus yang dibuat memiliki formula sebagai berikut:

No.	Bahan	Jumlah	Fungsi/alasan penambahan bahan
1.	NH ₄ Cl	0,335 % (b/v)	Zat aktif sebagai agen terapeutik
2.	Dekstrosa	? %	Pengisotonis
3.	Dinatrium EDTA	0,15 % (b/v)	<i>Chelating Agent</i>
4.	Karbon Aktif	0,1 % (b/v)	zat pen-depirogenasi/adsorben
5.	aqua bebas pirogen	Ad 1000 mL	Pelarut

Dari tabel larutan isotonik kesetaraan NaCl (*Farmakope Indonesia Edisi IV Jakarta hlm.*

1236) diketahui: E Dextrose isoosmotik = 0,16

E NH₄Cl = 1,10

E Dinatrium EDTA = 0,24

BM Dextrose = 198,17

BM NH₄Cl = 53,49

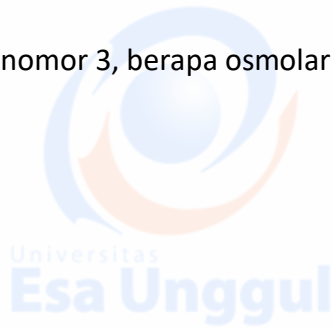
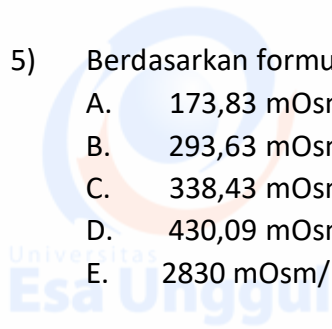
BM Dinatrium EDTA = 372,2

Apabila tidak ditambahkan dekstrosa dalam sediaan, berapa jumlah tonisitas infus tersebut?

- 0,4%
 - 0,5%
 - 0,6%
 - 0,7%
 - 0,8%
- 4) Berdasarkan formula yang ada pada nomor 3, berapakah jumlah dekstrosa yang perlu ditambahkan supaya sediaan isotonis?
- 1%
 - 2%
 - 3%
 - 4%
 - 5%

5) Berdasarkan formula pada nomor 3, berapa osmolaritas sediaan?

- A. 173,83 mOsm/L
- B. 293,63 mOsm/L
- C. 338,43 mOsm/L
- D. 430,09 mOsm/L
- E. 2830 mOsm/L



Kegiatan Praktikum 2

Pembuatan Sediaan Infus Natrium Bikarbonat 1,39%

Pada kegiatan praktikum 2, Anda akan dipandu untuk membuat sediaan infus yang kedua yaitu Infus Natrium Bikarbonat. Prinsipnya sama dengan pembuatan sediaan infus manitol, hanya saja bahan aktif yang digunakan berbeda, yaitu Natrium Bikarbonat. Dengan demikian pembuatan sediaan mengikuti data sifat fisika-kimia Natrium Bikarbonat (Departemen Farmakologi dan Terapi FKUI, 2007).

Natrium bikarbonat merupakan agen pembasa yang berdisosiasi dalam darah yang asam menjadi ion bikarbonat. Dalam tubuh, terutama darah, pH dipertahankan selalu pada rentang 7,37-7,42. Rentang pH dalam darah tersebut dapat terjadi karena 3 faktor, yaitu aktivitas ekskresi asam basa oleh ginjal, pengaturan sistem pernafasan, dan adanya dapar pada darah. Dapar utama dalam darah adalah kombinasi bikarbonat dan asam karbonat. (Departemen Farmakologi dan Terapi FKUI, 2007).

Pada penderita asidosis, keseimbangan asam basa pada darah berubah karena ion karbonat menurun yang akan menstimulasi berbagai macam pertukaran ion. Kation-kation dalam tubuh seperti natrium dan kalium dapat bertukar dengan ion hidrogen pada cairan ekstrasel. Pada penderita asidosis, jumlah ion hidrogen dalam darah berlebih sehingga akan terjadi redistribusi ion kalium ke luar sel. Dengan bantuan natrium bikarbonat, pH darah akan naik dan membuat redistribusi ion dalam tubuh kembali normal. Hal yang paling utama adalah penambahan ion bikarbonat dapat menjaga komposisi dapar darah tetap dalam keadaan normal (Departemen Farmakologi dan Terapi FKUI, 2007).

Pada praktikum kali ini, Anda akan membuat sediaan infus dengan bahan aktif Natrium Bikarbonat 1,39%. Anda tidak akan dipandu secara detail tetapi Anda diberikan kesempatan untuk mengeksplorasi sendiri dan mencari jawaban serta perhitungan terkait dengan bahan yang digunakan pada prosedur pembuatan. Dengan merujuk pada cara pembuatan sediaan yang telah dicontohkan pada kegiatan praktikum sebelumnya, Anda akan dapat mengerjakan tugas tersebut dengan baik.

I. PREFORMULASI ZAT AKTIF

Natrium Bikarbonat (NaHCO_3)

BM = 84,01

Pemerian	Serbuk putih atau hablur kecil, buram; tidak berbau; rasa asin. (Farmakope Indonesia III hlm. 424); agak berasa basa. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> 5 th edition hlm. 630)
Kelarutan	Larut dalam 11 bagian air; praktis tidak larut dalam etanol 95%. (Farmakope Indonesia III hlm. 424) Larut dalam air 1 dalam 12 (18°C) ; 1 dalam 10 (25°C) ; 1 dalam 4 (100°C) (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> 5 th edition hlm. 631).

Stabilita Panas	Melebur pada suhu 270°C dengan dekomposisi. Pada pemanasan hingga 250-300°C, dalam waktu singkat natrium bikarbonat berubah menjadi natrium bikarbonat anhidrat. Jika disterilisasi panas bentuk natrium bikarbonat dapat berubah menjadi natrium karbonat. Namun, sediaan dengan natrium bikarbonat tetap dapat disterilisasi autoklaf. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> 5 th edition hlm. 630)
Hidrolisis Cahaya	Tahan hidrolisis pada pH 7 – 8,5. Stabil terhadap cahaya.
Kesimpulan :	
Bentuk zat aktif yang digunakan : asam/basa/ester/garam *)	
Bentuk sediaan : larutan/ suspensi/ emulsi/ larutan/ rekonstitusi/ semisolid/ OTM/ OTT/ OTH *)	
Cara sterilisasi sediaan : autoklaf suhu 121°C selama 15 menit/ oven suhu 170°C selama 1 jam/ radiasi gama 25kGy/ filtrasi membran 0,22µm/ tanpa sterilisasi akhir *)	
Kemasan primer :	
Kemasan sekunder :	

Coret yang tidak perlu

II. PERMASALAHAN DAN PENYELESAIAN MASALAH

Permasalahan	Penyelesaian Masalah
Kemungkinan terdapat partikulat dalam pelarut (air), sedangkan air yang digunakan untuk pembuatan sediaan harus bebas pirogen	Ditambahkan dalam proses pembuatan <i>aqua pro injection</i> .
pH larutan tidak sesuai dengan yang seharusnya (pH sekitar 7)	Ditambahkan untuk <i>adjust</i> pH agar bisa diperoleh larutan dengan pH sekitar 7.

III. PREFORMULASI EKSIPIEN

Aqua Pro Injection	
Definisi
Pemerian
Kegunaan

Karbon Aktif	
Pemerian
Kelarutan
Kegunaan

IV. FORMULA YANG DIUSULKAN

No	Bahan	Jumlah	Fungsi/alasan penambahan bahan
1.	Natrium Bikarbonat	1,39 %
2.	<i>Aqua pro injection</i> bebas pirogen	Ad 100%

V. PERHITUNGAN TONISITAS/OSMOLARITAS DAN DAPAR

a. Tonisitas

Metode : ekuivalensi NaCl dan L_{iso}

Perhitungan untuk 600 mL sediaan :

<p>Ekivalensi Natrium Bikarbonat (E) = (FI IV, hlm.1215)</p> <p>Tonisitas Natrium bikarbonat = % x E</p> <p style="padding-left: 40px;">= 1,39% x</p> <p style="padding-left: 40px;">= (a) %</p> <p>Jumlah NaCl yang ditambahkan supaya sediaan isotonis</p> <p>= (0,9 - (a))%</p> <p>= (b) %</p> <p>= g dalam 100 mL.</p> <p>Jumlah NaCl yang dibutuhkan dalam sediaan 600 mL adalah g</p>

b. Osmolaritas

Perhitungan:

<p>BM Natrium Bikarbonat = 84,01</p> <p>Natrium bikarbonat dalam 1 L sediaan: $\frac{1,39 \text{ g}}{100 \text{ mL}} \times 1000 \text{ mL} = 13,9 \text{ g}$</p> <p>$m\text{Osm/L} = \frac{\frac{\text{massa}}{\text{Volume}} \times \text{zat terlarut}}{\text{BM zat terlarut}} \times 1000 \times \text{jumlah ion}$</p>
--

mOsm/L =

Untuk larutan intravena volume besar, rentang osmolaritasnya adalah 260 – 340 mOsmol/L, jadi sediaan berdasarkan formula di atas bersifat

VI. PERSIAPAN ALAT/WADAH/BAHAN

a. Alat

No	Nama alat	Jumlah	Cara sterilisasi
1	Beaker glass 500 mL, 1 L	1
2	Kaca arloji	2
3	Batang pengaduk kaca	2
4	Labu erlenmeyer (600 ml)	1
5	Penyaring membran 0,45 μ m	1
6	Spatel logam	2
7	Pipet tetes	3
8	Gelas ukur 500 mL	2
9	Kertas saring	2
10	Corong	2
11	Termometer (100°C)	1

b. Wadah

No	Nama alat	Jumlah	Cara sterilisasi
1	Botol infus (Flakon)	1
2	Tutup karet flakon	1

VII. PENIMBANGAN BAHAN

Jumlah sediaan yang dibuat: 600 mL

Jumlah sediaan yang dikemas: 1 flakon @ 500 mL

No	Nama bahan	Jumlah yang ditimbang
1.	Natrium bikarbonat	1,39% x mL = g
2.	Aqua pro injection	Hingga mL

VIII. PROSEDUR PEMBUATAN

RUANG	PROSEDUR
Grey Area	Pembuatan aqua bebas priogen dengan cara

RUANG	PROSEDUR
	<p>Kalibrasi gelas kimia 1 L untuk 600 mL. Tutup karet flakon sediaan disterilisasi dengan</p> <p>Semua alat dan wadah disterilisasi sesuai cara sterilisasinya. Dalam autoklaf pada suhu dan dalam oven pada suhu Setelah disterilisasi, semua alat dan wadah dimasukkan ke dalam <i>white area</i> melalui <i>transfer box</i>.</p>
<p><i>Kelas</i> (Ruang Penimbangan)</p>	<p>Natrium bikarbonat ditimbang sebanyak g menggunakan kaca arloji steril. Karbon adsorben ditimbang sebanyak g menggunakan kaca arloji steril.</p>
<p><i>White Area</i> (Kelas Ruang Pencampuran)</p>	<p>Natrium bikarbonat sebanyak g dilarutkan dalam 100 mL <i>aqua pro injection</i> dalam gelas kimia 1 L. Sisa natrium bikarbonat yang tersisa pada kaca arloji dibilas dengan 5 mL <i>aqua pro injection</i> sebanyak dua kali dan hasil bilasan dimasukkan ke gelas kimia yang sama. Larutan dipindahkan ke gelas kimia 1 L, ditambah <i>aqua pro injection</i> hingga volumenya kira-kira mencapai 550 mL, lalu dicek pHnya. Tambahkan HCl secukupnya hingga diperoleh larutan dengan pH di sekitar</p> <p>Sediaan digenapkan volumenya hingga mencapai mL. Karbon adsorben dimasukkan ke dalam larutan sediaan lalu dipanaskan pada suhu selama menit. Larutan kemudian disaring selagi hangat menggunakan kertas saring <i>double</i> ke gelas ukur 500 mL. Sediaan disaring dengan membran filter ukuran μm, dimasukkan dalam flakon 500 mL. Sediaan yang telah dikemas dalam flakon lalu dialirkan gas untuk menghindari transformasi natrium bikarbonat menjadi natrium karbonat selama sterilisasi akhir. Sediaan yang telah dikemas dibawa ke <i>grey area</i> untuk disterilisasi akhir dengan</p>
<p><i>White Area</i> (Kelas.....)</p>	<p>Sediaan yang sudah disterilisasi dimasukkan kembali ke <i>white area</i> kelas melalui <i>transfer box</i>. Sediaan dibiarkan tertutup selama 2 jam untuk menghindari reaksi dengan karbon dioksida, lalu diganti tutupnya dengan tutup karet flakon yang telah disediakan. Sediaan yang telah siap ditransfer ke ruang untuk diberi</p>

RUANG	PROSEDUR
	etiket dan dikemas melalui transfer box.
..... (Ruang Evaluasi)	Dilakukan evaluasi pada sediaan yang telah diberi etiket dan dikemas.

RINGKASAN

- 1) Pada kegiatan praktikum kedua Anda telah membuat sediaan infus dengan bahan aktif Natrium Bikarbonat 1,39%. Berdasarkan data stabilitas suhu dapat disimpulkan bahwa sediaan ini dapat dilakukan sterilisasi dengan autoklaf.
- 2) Berdasarkan data kelarutan, sediaan yang dibuat adalah larutan.
- 3) Pada Kegiatan Praktikum 2, langkah pembuatan sediaan infus dengan bahan aktif Natrium Bikarbonat 1,39% antara lain:
 - a) Preformulasi zat aktif
 - b) Perhitungan tonisitas dan osmolaritas sediaan
 - c) Pendekatan formula
 - d) Preformulasi bahan tambahan (ekspien)
 - e) Persiapan alat/wadah/bahan
 - f) Penimbangan bahan
 - g) Prosedur pembuatan

TES 2

Pilihlah satu jawaban yang paling tepat!

- 1) Berdasarkan data kelarutan Natrium Bikarbonat, berapa jumlah air yang dibutuhkan untuk melarutkan 2 gram Natrium Bikarbonat?
 - A. 5,5 ml
 - B. 11 ml
 - C. 16,5 ml
 - D. 22 ml
 - E. 27,5 ml
- 2) Berdasarkan data stabilitas Natrium Bikarbonat, apakah serbuk Natrium Bikarbonat bisa disterilisasi di awal menggunakan oven?
 - A. Bisa, yaitu pada suhu 160°C selama 2 jam
 - B. Bisa, yaitu pada suhu 121°C selama 15 menit
 - C. Bisa, yaitu pada suhu 250°C selama 30 menit
 - D. Tidak bisa karena tidak tahan panas
 - E. Tidak bisa karena akan terdekomposisi pada suhu tinggi

- 3) Selain menggunakan karbon aktif, depirogenasi sediaan dapat dilakukan dengan alat berikut ini:
- A. Autoklaf
 - B. Oven
 - C. Membran filter
 - D. Gas metilen oksida
 - E. Irradiasi sinar gama
- 4) Berapa persen tonisitas sediaan yang dikatakan isotonis?
- A. 1,2%
 - B. 1,0%
 - C. 0,9%
 - D. 0,8%
 - E. 0,5%
- 5) Pada prosedur pembuatan sediaan, mengapa perlu dilakukan penyaringan atau filtrasi sebelum dilakukan sterilisasi akhir untuk sediaan larutan dengan pembawa air?
- A. Untuk meningkatkan sterilitas
 - B. Untuk mengurangi sterilitas
 - C. Untuk meningkatkan bioburden
 - D. Untuk mengurangi bioburden
 - E. Untuk mendesinfeksi sediaan

Kegiatan Praktikum 3

Pembuatan Sediaan Infus Amonium Klorida 0,5%

Sediaan infus ketiga yang akan Anda buat adalah infus Amonium Klorida 0,5%. Amonium klorida berperan pada penetralan alkalosis metabolik yang terjadi karena kelebihan basa di dalam tubuh. Amonium klorida akan mengembalikan kelebihan basa menjadi netral dan berperan pula sebagai cairan pengganti elektrolit. Penyakit alkalosis yang parah ditandai dengan spasme dan kontraksi otot yang berkepanjangan (kejang) dan pada keadaan ini, infus ammonium klorida cenderung diberikan. Alkalosis metabolik adalah suatu keadaan dimana darah dalam keadaan basa karena tingginya kadar bikarbonat. Alkalosis metabolik terjadi jika tubuh kehilangan banyak asam. Pada kasus yang jarang, alkalosis metabolik terjadi pada seseorang yang mengkonsumsi terlalu banyak basa dari bahan-bahan seperti soda bikarbonat. Selain itu, alkalosis metabolik dapat terjadi bila tubuh kehilangan natrium atau kalium dalam jumlah yang banyak sehingga mempengaruhi kemampuan ginjal dalam mengendalikan keseimbangan asam basa darah (Departemen Farmakologi dan Terapi FKUI, 2007).

Dalam pembuatan infus kali ini, Anda akan belajar menentukan sendiri perhitungan, penimbangan dan prosedur pembuatan sediaanannya.

I. PREFORMULASI ZAT AKTIF

Amonium Klorida (NH_4Cl)

BM = 53,49

Pemerian	Hablur tidak berwarna atau serbuk hablur halus atau kasar, berwarna putih; rasa asin dan dingin; higroskopik. (Farmakope Indonesia IV, hlm. 94)
Kelarutan	Mudah larut dalam air dan dalam gliserin dan lebih mudah larut dalam air mendidih; sedikit larut dalam etanol. (Farmakope Indonesia IV, hlm. 94) Larut dalam 2,7 bagian air (<i>The Pharmaceutical Codex</i> hlm. 728)
pH bahan aktif	4,6 - 6,0 (Farmakope Indonesia IV, hlm. 94)
Stabilitas	
Panas	Tahan terhadap panas. Dapat mengalami kristalisasi pada suhu rendah (<i>The Pharmaceutical Codex, 12th ed.</i> , 1994, hlm.728) Tidak mudah terhidrolisis/teroksidasi
Hidrolisis	Tahan terhadap paparan cahaya
Cahaya	4,6-6,0 (<i>Farmakope Indonesia ed.IV, 1995, hlm.94</i>)
pH	Amonium klorida untuk sediaan parenteral distabilkan oleh dinatrium edetat 2 mg/mL

	(<i>The Pharmaceutical Codex</i> hlm. 728)
Kompatibilitas	Kompatibel dengan dekstran 6% dalam glukosa 5%, dekstran 6% dalam natrium klorida 0,9%, natrium klorida-glukosa 0,9%, kombinasi: glukosa 2,5%, 5%, dan 10% (<i>The Pharmaceutical Codex</i> hlm. 728)
Inkompatibilitas	Amonium klorida inkompatibel dengan dengan alkali karbonat, garam-garam timbal dan perak. Terjadi kehilangan yang berarti saat amonium klorida (intravena) dicampur dengan dimenhidrinat, kodein fosfat, anileridine HCl, Levorphanol tartrat, metadon HCl, dan sulphafurazol dietanolamin. (<i>The Pharmaceutical Codex</i> hlm. 728)
Penyimpanan	Dalam wadah tertutup rapat (Farmakope Indonesia IV, hlm. 95)
Kesimpulan :	
Bentuk zat aktif yang digunakan (basa/asam/garam/ester) :	
Bentuk sediaan (lar/susp/emulsi/serbuk rekonstitusi) :	
Cara sterilisasi sediaan :	
Kemasan : Disimpan dalam wadah yang tertutup rapat. (<i>Farmakope Indonesia Edisi IV, hlm. 94</i>)	
Primer : Botol flakon 500 ml	

II. PERHITUNGAN TONISITAS/OSMOLALITAS DAN DAPAR

a. Tonisitas

Metode : Ekuivalensi NaCl

Perhitungan :

<p>Ekivalensi Amonium Klorida (E) = (FI IV, hlm. 1215)</p> <p><i>Tonisitas Amonium klorida</i> = kadar % x E</p> <p>= x</p> <p>= (a) %</p> <p>Ekivalensi Na₂EDTA (E) = (FI IV, hlm. 1215)</p> <p><i>Tonisitas Amonium klorida</i> = kadar % x E</p> <p>= x</p> <p>= (b)</p>
--

$$\begin{aligned}
 \text{Total tonisitas sediaan} &= (a) \% + (b) \% \\
 &= \dots + \dots \\
 &= \dots (c) \%
 \end{aligned}$$

Kesimpulan : isotonis/ hipertonis/ hipotonis *)

Jika hipotonis:

Jumlah NaCl yang ditambahkan supaya sediaan isotonis

$$= (0,9 - \dots (c))\%$$

$$= \dots \%$$

$$= \dots \text{ g dalam } 100 \text{ mL.}$$

Jumlah Dekstrosa yang dibutuhkan dalam sediaan 600mL adalah g

b. Osmolaritas

Larutan dinyatakan isotonis apabila osmolalitas larutan: 270-328 mOms/liter

1. Amonium Klorida

Bobot amonium klorida dalam 1 L = gram

BM Amonium klorida =

Jumlah ion =

$$\text{mOsmol / liter} = \frac{\text{gram amonium klorida}}{\text{BM amonium klorida}} \times 1000 \times \text{bilangan ion}$$

$$= \dots$$

$$= \dots \text{ mosmol/L}$$

2. Dinatrium EDTA

Bobot Na₂ EDTA dalam 1 L = gram

BM Dinatrium EDTA =

Jumlah ion =

$$\text{mOsmol / liter} = \frac{\text{gram Dinatrium EDTA}}{\text{BM Dinatrium EDTA}} \times 1000 \times \text{bilangan ion}$$

$$= \dots$$

$$= \dots \text{ mosmol/L}$$

3. Dekstrosa

Bobot dekstrosa dalam 1 L =

BM dekstrosa =

Jumlah ion =

$$\begin{aligned}
 \text{mOsmol / liter} &= \frac{\text{gram dekstrosa}}{\text{BM dekstrosa}} \times 1000 \times \text{bilanganion} \\
 &= \dots\dots\dots \\
 &= \dots\dots\dots \text{ mosmol/L}
 \end{aligned}$$

Maka total mosmol/L = + + = mosmol/L
 Menurut perhitungan osmolaritas, maka larutan amonium klorida sudah bersifat sehingga perlu/tidak perlu ditambahkan dekstrosa.

c. Dapar
 Dalam sediaan infus perlu/tidak*) ditambahkan pendapar dan bakterisida karena
 (Farmakope Indonesia III, hlm. 12)

V. PREFORMULASI EKSIPIEN

Aqua pro injection

Pemerian
Kelarutan
Stabilitas
Kegunaan
Inkompatibilitas
Penyimpanan
Kesimpulan :	
Cara sterilisasi :	
Kemasan :	

Dekstrosa

Pemerian
Struktur
Kelarutan
Stabilitas
Titik leleh
Kegunaan
Inkompatibilitas
Penyimpanan
Kesimpulan :	
Cara sterilisasi :	
Kemasan :	

Dinatrium EDTA

Pemerian
Kelarutan
Struktur
Titik Leleh

Stabilitas Panas
Cahaya
Inkompatibilitas
Kegunaan
Kesimpulan :	
Cara sterilisasi :	
<i>(Handbook of Pharmaceutical Excipients, hlm. 243)</i>	
Kemasan :	

NaOH

Pemerian
Struktur kimia
Kelarutan
Stabilitas
Kegunaan
Inkompatibilitas
Kesimpulan:	
Cara sterilisasi:	
Kemasan:	
<i>(Handbook Of Pharmaceutical Excipients, hlm.649)</i>	

HCl

Pemerian
Struktur kimia
Kelarutan

Stabilitas
Kegunaan
Inkompatibilitas
Kesimpulan:	
Cara sterilisasi:	
Kemasan: (<i>Handbook Of Pharmaceutical Excipients, hlm.308</i>)	

Karbon Aktif

Pemerian
Kegunaan

VI. PENDEKATAN FORMULA

No.	Nama Bahan	Jumlah	Kegunaan
1.	Amonium klorida	0,5%	Zat aktif
2.	Dekstrosa%	Pengisotonis
3.	Dinatrium EDTA	0,2%	Penstabil NH ₄ Cl
4.	Karbon Aktif	0,1%	Depirogenasi
5.	NaOH	q.s.	<i>Adjust pH</i>
6.	HCl	q.s.	<i>Adjust pH</i>
7.	<i>Aqua pro injection</i>	Add 600 ml	Pelarut

VII. PERSIAPAN ALAT/WADAH/BAHAN PERSIAPAN ALAT/WADAH/BAHAN (CARA ASEPTIK)

1. Alat

Nama Alat	Cara Sterilisasi	Waktu Sterilisasi	Jumlah
Gelas kimia 10 mL	2
Gelas kimia 100 mL	1
Erlenmeyer 100 mL	2
Kaca arloji	5
Pinset	3
Spatel	5
Batang pengaduk	5
Pipet tetes	4
Gelas ukur 10 mL	3
Corong gelas	2
Buret	2
Cawan Penguap	2
Kertas perkamen	15
Karet pipet tetes	4
Syringe	1
Kertas Saring 0,45 µm	3
Gelas Piala ukuran 1 L, 250 mL, 50 mL	1,2,2
Kertas Saring biasa	10

2. Wadah

No.	Nama alat	Jumlah	Cara sterilisasi
1.	Flakon ukuran 500 mL	1
2.	Tutup flakon	1

3. Bahan

No	Nama bahan	Jumlah	Cara sterilisasi
1	NH ₄ Cl	3 g
2	Dekstrosa	12,1875 g
3	Dinatrium EDTA	1,2 g
4	Karbon aktif	0,6 g
5	aqua pro injeksi	Ad 600 mL

VIII. PENIMBANGAN BAHAN

Penimbangan

Pada 1 flakon berukuran 500 mL

Volume terpindahkan = 10 ml (Sesuai dengan Farmakope Indonesia IV, hlm. 1044)

Penimbangan dibuat sebanyak 600 ml berdasarkan pertimbangan volume terpindahkan dan kehilangan selama proses produksi

No.	Nama Bahan	Jumlah	Jumlah yang Ditimbang
1.	Amonium Klorida	0,5%
2.	Dekstrosa	2,03125%
3.	Dinatrium EDTA	0,2%
4.	Karbon Aktif	0,1%
5.	NaOH	q.s.	q.s.
6.	HCl	q.s.	q.s.
7.	<i>Aqua pro injection</i>	Add 600 ml	Add 600 ml

IX. PROSEDUR PEMBUATAN

RUANG	PROSEDUR
.....	

RINGKASAN

Pada Kegiatan Praktikum 3 Anda melakukan pembuatan sediaan infus amonium klorida. Berbeda dengan kegiatan praktikum sebelumnya, pada praktikum ini Anda mengisi secara mandiri jurnal praktikum, termasuk prosedur praktikum. Prosedur praktikum secara singkat adalah sebagai berikut:

- 1) Sterilisasi alat, persiapan alat gelas yang akan digunakan dalam praktikum dan penimbangan bahan.
- 2) Melakukan penimbangan bahan.
- 3) Melakukan sterilisasi awal terhadap bahan, apabila di akhir proses tidak dilakukan sterilisasi.
- 4) Melakukan pencampuran.
- 5) Proses pengisian ke dalam wadah sediaan.
- 6) Sterilisasi sediaan (untuk bahan yang disterilisasi akhir).

TES3

Pilihlah satu jawaban yang paling tepat!

- 1) Diantara larutan berikut ini yang memiliki tonisitas sama dengan tubuh adalah:

- A. 150 mOsm/L
- B. 200 mOsm/L
- C. 250 mOsm/L
- D. 300 mOsm/L
- E. 350 mOsm/L

- 2) Bilangan ion dari NH_4Cl adalah:

- A. 1
- B. 2
- C. 3
- D. 4
- E. 5

- 3) Nilai Liso dari dekstrosa adalah:

- A. 1,9
- B. 2,0
- C. 3,4
- D. 4,3
- E. 4,8

4) Penambahan dapar penting apabila rentang pH stabilitas bahan aktif:

- A. Kurang dari 2
- B. Lebih dari 2
- C. Kurang dari 4
- D. Lebih dari 4
- E. Rentang luas

5) Bilangan ion dari Na_2EDTA adalah:

- A. 1
- B. 2
- C. 3
- D. 4
- E. 5

Kegiatan Praktikum 4

Evaluasi Sediaan Injeksi Volume Besar

Pada kegiatan praktikum ini, kita akan melakukan pengujian sediaan injeksi volume besar (infus) yang telah Anda buat sebelumnya. Evaluasi akhir terhadap sediaan yang akan dilakukan meliputi evaluasi fisika, kimia dan biologi.

A. EVALUASI FISIKA

1. Uji Bahan Partikulat dalam Injeksi (suplemen FI IV, 1533-15)

Tujuan :

Menghitung partikel asing subvisibel dalam rentang ukuran tertentu.

Prinsip :

Prosedurnya dengan cara memanfaatkan sensor penghamburan cahaya, jika tidak memenuhi batas yang ditetapkan maka dilakukan pengujian mikroskopik. Pengujian mikroskopik ini menghitung bahan partikulat subvisibel setelah dikumpulkan pada penyaring membran mikropori.

Hasil :

Penghamburan cahaya: hasil perhitungan jumlah total butiran baku yang terkumpul pada penyaring harus berada dalam batas 20% dari hasil perhitungan partikel kumulatif rata-rata per ml.

Mikroskopik: injeksi memenuhi syarat jika partikel yang ada (nyata atau menurut perhitungan) dalam tiap unit tertentu diuji melebihi nilai yang sesuai dengan yang tertera pada FI.

2. Penetapan pH (Suplemen FI IV, hlm. 1572-1573)

Alat : pH meter

Tujuan :

Mengetahui pH sediaan sesuai dengan persyaratan yang telah ditentukan

Prinsip :

Pengukuran pH cairan uji menggunakan potensiometri (pH meter) yang telah dibakukan sebagaimana mestinya yang mampu mengukur harga pH sampai 0,02 unit pH menggunakan elektrode indikator yang peka, elektrode kaca, dan elektrode pembanding yang sesuai.

Hasil :

pH sesuai dengan spesifikasi formulasi sediaan yang ditargetkan.

3. Uji Kejernihan:

Uji kejernihan untuk larutan steril adalah dengan menggunakan latar belakang putih dan hitam di bawah cahaya lampu untuk melihat ada tidaknya partikel *visible*.

4. Uji Kebocoran (Goeswin Agoes, Larutan Parenteral, 191-192)

Tujuan :

Memeriksa keutuhan kemasan untuk menjaga sterilitas dan volume serta kestabilan sediaan.

Prinsip :

Untuk cairan bening tidak berwarna (a) wadah takaran tunggal yang masih panas setelah selesai disterilkan dimasukkan ke dalam larutan metilen biru 0,1%. Jika ada wadah yang bocor maka larutan metilen biru akan masuk ke dalam karena perubahan tekanan di luar dan di dalam wadah tersebut sehingga larutan dalam wadah akan berwarna biru.

Untuk cairan yang berwarna (b) lakukan dengan posisi terbalik, wadah takaran tunggal ditempatkan diatas kertas saring atau kapas. Jika terjadi kebocoran maka kertas saring atau kapas akan basah.

Hasil :

Sediaan memenuhi syarat jika larutan dalam wadah tidak menjadi biru (prosedur a) dan kertas saring atau kapas tidak basah (prosedur b)

5. Uji Kejernihan dan Warna (Goeswin Agoes, Larutan Parenteral hlm 201-203)

Tujuan : memastikan bahwa setiap larutan obat suntik jernih dan bebas pengotor

Prinsip : wadah-wadah kemasan akhir diperiksa satu persatu dengan menyinari wadah dari samping dengan latar belakang hitam untuk menyelidiki pengotor berwarna putih dan latar belakang putih untuk menyelidiki pengotor berwarna.

Hasil : memenuhi syarat bila tidak ditemukan pengotor dalam larutan.

B. EVALUASI KIMIA

Prosedur evaluasi kimia harus mengacu terlebih dahulu pada data monografi sediaan (dibuku Farmakope Indonesia atau buku kompendial lain)

1. Identifikasi
2. Penetapan Kadar

C. EVALUASI BIOLOGI

1. Uji Sterilitas (suplemen FI IV, 1512-1519)

Tujuan : menetapkan apakah sediaan yang harus steril memenuhi syarat berkenaan dengan uji sterilitas seperti tertera pada masing-masing monografi.

Prinsip : Menguji sterilitas suatu bahan dengan melihat ada tidaknya pertumbuhan mikroba pada inkubasi bahan uji menggunakan cara inokulasi langsung atau filtrasi secara aseptik. Media yang digunakan adalah *Tioglikonat cair dan Soybean Casein Digest*

Hasil : memenuhi syarat jika tidak terjadi pertumbuhan mikroba setelah inkubasi selama 14 hari. Jika dapat dipertimbangkan tidak absah maka dapat dilakukan uji ulang dengan jumlah bahan yang sama dengan uji aslinya.

2. Uji Endotoksin Bakteri (suplemen FI IV, 1527-1532)

Tujuan : mendeteksi atau kuantisasi endotoksin bakteri yang mungkin terdapat dalam suatu sediaan.

Prinsip : pengujian dilakukan menggunakan *Limulus Amebocyte Lysate* (LAL). Teknik pengujian dengan menggunakan jendal gel dan fotometrik.

Teknik Jendal Gel pada titik akhir reaksi dibandingkan langsung enceran dari zat uji dengan enceran endotoksin yang dinyatakan dalam unit endotoksin FI.

Teknik fotometrik (metode turbidimetri) yang didasarkan pada pembentukan kekeruhan.

Hasil : bahan memenuhi syarat uji jika kadar endotoksin tidak lebih dari yang ditetapkan pada masing-masing monografi.

3. Uji Pirogen untuk volume sekali penyuntikan > 10 mL (FI IV, 908-909)

Tujuan : untuk membatasi resiko reaksi demam pada tingkat yang dapat diterima oleh pasien pada pemberian sediaan injeksi.

Prinsip : pengukuran kenaikan suhu kelinci setelah penyuntikan larutan uji secara IV dan ditujukan untuk sediaan yang dapat ditoleransi dengan uji kelinci dengan dosis penyuntikan tidak lebih dari 10 mL/kg bb dalam jangka waktu tidak lebih dari 10 menit.

Hasil : setiap penurunan suhu dianggap nol. Sediaan memenuhi syarat bila tak seekor kelinci pun dari 3 kelinci 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 0,5° atau lebih dan jumlah kenaikan suhu maksimum 8 ekor kelinci tidak lebih dari 3,3° sediaan dinyatakan memenuhi syarat bebas pirogen.

4. Penetapan Potensi Antibiotik (*khusus jika zat aktif antibiotik*) (suplemen FI IV, 1519-1527)
Aktivitas (potensi) antibiotik dapat ditunjukkan pada kondisi yang sesuai dengan efek daya hambatnya terhadap mikroba.
Tujuan: untuk memastikan aktivitas antibiotik tidak berubah selama proses pembuatan larutan dan menunjukkan daya hambat antibiotik terhadap mikroba.
Prinsip: penetapan dengan lempeng silinder atau “cawan” dan penetapan dengan cara “tabung” atau turbidimetri.
Hasil: Potensi antibiotik ditentukan dengan menggunakan metode garis lurus transformasi log dengan prosedur penyesuaian kuadrat terkecil dan uji linieritas.

LATIHAN

Untuk memperdalam pemahaman Anda mengenai materi praktikum di atas, kerjakanlah latihan berikut!

- 1) Mengapa dalam pembuatan sediaan infus tidak boleh ditambahkan pengawet antimikroba?
- 2) Apa yang dimaksud dengan tonisitas?
- 3) Apakah yang dimaksud dengan osmolaritas?
- 4) Mengapa uji pirogen hanya dilakukan pada sediaan infus, dan tidak pada sediaan injeksi, salep dan obat tetes?
- 5) Apa sajakah evaluasi sediaan steril injeksi volume besar itu?

Petunjuk Jawaban Latihan

- 1) Dalam sediaan infus tidak boleh ditambahkan pengawet karena infus diberikan dalam volume besar (>100ml) sekali injeksi (bolus). Dengan demikian, dengan kadar yang sama akan mengandung pengawet dengan bobot yang cukup besar yang akan melebihi jumlah maksimum penggunaan pengawet sehingga dapat menyebabkan toksisitas.
- 2) Tonisitas adalah ukuran gradien tekanan osmotik dua larutan yang dipisahkan oleh membran semipermeabel.
- 3) Etiket pada larutan yang diberikan secara intravena untuk melengkapi cairan, makanan bergizi, atau elektrolit dan injeksi manitol sebagai diuretika osmotik, disyaratkan untuk mencantumkan kadar osmolarnya. Keterangan kadar osmolar pada etiket suatu larutan parenteral membantu untuk memberikan informasi pada dokter apakah larutan tersebut hipo-osmotik, iso-osmotik, atau hiper-osmotik.
Satuan kadar osmolar = **miliosmol (disingkat mOsm)** = zat terlarut per liter larutan.
- 4) Evaluasi pirogen baru dilakukan jika volume larutan suntik sebanyak 10 ml atau lebih. Pembebasan pirogen dilakukan dengan penambahan 0,1 % karbon aktif dihitung

terhadap volume total (b/v), kemudian dipanaskan pada suhu 60-70 °C selama 15 menit sambil sesekali diaduk kemudian disaring menggunakan kertas saring ganda selagi panas.

- 5) Lihat Kegiatan Praktikum 4.

RINGKASAN

Infus merupakan sediaan steril berupa larutan atau emulsi dengan air sebagai fase kontinu dan biasanya dibuat isotonis dengan darah. Prinsipnya infus dimaksudkan untuk pemberian dalam volume yang besar. Infus tidak mengandung tambahan berupa pengawet antimikroba. Larutan untuk infus diperiksa secara visibel pada kondisi yang sesuai adalah jernih dan praktis bebas partikel-partikel.

- 1) Persyaratan Infus Intravena
- 2) Sediaan (dapat berupa larutan/emulsi) harus steril (FI IV, hlm. 855)
- 3) Injeksi harus memenuhi syarat Uji Sterilitas yang tertera pada Uji Keamanan Hayati.
- 4) Bebas pirogen (FI IV, hlm.908)
- 5) Untuk sediaan lebih dari 10 ml, memenuhi syarat Uji Pirogenitas yang tertera pada Uji Keamanan Hayati.
- 6) Isotonis (sebisa mungkin).
- 7) Isohidris.
- 8) Larutan untuk infus intravena harus jernih dan praktis bebas partikel.
- 9) Infus intravena tidak mengandung bakterisida dan zat dapar.
- 10) Penyimpanan dalam wadah dosis tunggal.
- 11) Volume netto / volume terukur tidak kurang dari nilai nominal
- 12) Penandaan : (FI Ed. IV hlm. 1020)

Etiket pada larutan yang diberikan secara intra vena untuk melengkapi cairan, makanan bergizi, atau elektrolit dan injeksi manitol sebagai diuretika osmotik, *disyaratkan untuk mencantumkan kadar osmolarnya*. Jika keterangan mengenai osmolalitas diperlukan dalam monografi masing-masing, pada etiket hendaknya disebutkan kadar osmolar total dalam miliosmol per liter.

TES4

Pilihlah satu jawaban yang paling tepat!

- 1) Infus dapat dibuat dalam bentuk sediaan sebagai berikut, yaitu:
 - A. Emulsi air dalam minyak
 - B. Emulsi minyak dalam air
 - C. Larutan dengan volume kurang dari 50 ml

- D. Suspensi
E. Suspensi dalam ukuran mikrometer
- 2) Berikut ini adalah evaluasi sediaan yang dilakukan untuk sediaan infus, yaitu:
- A. Uji isi minimum
B. Uji pemisahan fase
C. Uji ukuran globul
D. Uji ukuran partikel
E. Uji kejernihan dan warna
- 3) Berdasarkan volume sekali injeksi, apakah uji pirogen perlu untuk dilakukan?
- A. Tidak, karena volume injeksi > 10 ml
B. Ya, karena volume injeksi > 10 ml
C. Tidak, karena volume injeksi < 10 ml
D. Ya, karena volume injeksi < 10 ml
E. Tidak, karena diberikan secara bolus
- 4) Apakah semua sediaan steril injeksi volume besar harus selalu dilakukan penetapan potensi antibiotik?
- A. Ya, karena merupakan syarat evaluasi sediaan injeksi volume besar
B. Tidak, karena bukan merupakan syarat evaluasi sediaan injeksi volume besar
C. Tidak selalu, apabila bahan aktif bukan merupakan antibiotik
D. Selalu dilakukan, untuk bahan aktif antibiotik maupun non-antibiotik
E. Tidak dilakukan, karena merupakan syarat sediaan injeksi volume kecil
- 5) Apabila pada sediaan infus tertentu dilakukan proses sterilisasi akhir, maka proses pembuatan sediaan dilakukan pada ruang bersih dengan kelas:
- A. Kelas A/B
B. Kelas B
C. Kelas C
D. Kelas D
E. Kelas E

Kunci Jawaban Tes

Tes 1

- 1) A
- 2) B
- 3) A
- 4) C
- 5) B

Tes 2

- 1) D
- 2) A
- 3) B
- 4) C
- 5) D

Tes 3

- 1) D
- 2) B
- 3) A
- 4) A
- 5) C

Tes 4

- 1) B
- 2) E
- 3) B
- 4) C
- 5) C

Glosarium

- BP : British Pharmacope
FI : Farmakope Indonesia
mOsm/L : Mili osmol per liter
BM : Bobot molekul
°C : Derajat Celcius
LAL : *Limulus Amebocyte Lysate*
E : Ekuivalensi terhadap NaCl
Bioburden : Jumlah mikroorganisme awal sebelum dilakukan sterilisasi sediaan

Daftar Pustaka

Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1978. *Formularium Nasional Edisi Kedua*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Halaman 323.

Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Halaman 173-174; 519-521; 1044.

Lachman, Leon.(1993) *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications Volume 2*, 2nd edition, New York: Marcell Dekker Inc. hal: 561

Lukas, Stefanus. 2006. *Formulasi Steril*. Yogyakarta: Andi Offset. Halaman 61, 81.

Lund, W. 1994. *The Pharmaceutical Codex 12th Edition*. London: The Pharmaceutical Press. Halaman 101.

Rowe, Raymond C., Sheskey, Paul J., Quinn, Marian E.. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Edition*. London: The Pharmaceutical Press. Halaman 637-639.

Sweetman, Sean C., 2009. *Martindale 36th Edition*. London: The Pharmaceutical Press. Halaman 2414.

Syamsuni .2007. Ilmu Resep. Penerbit Buku Kedokteran EGC : Jakarta

The Council of The Pharmaceutical Society of Great Britain. *The Pharmaceutical Codex, 12thed, Principles and Practice of Pharmaceutics.*, 1994. London: The Pharmaceutical Press (hal 164)

The Department of Health, Social Service and Public Safety. British Pharmacopoeia 2002. London. Halaman 1889.

Wendy L. Hulsea, Robert T. Forbes A, Michael C. Bonner a, Matthias Getrost

Hulsea, W.L., Forbes, R.T., Bonner, M.S., Getrost, M. (2009). Influence of protein on mannitol polymorphic form produced during co-spray drying. *International Journal of Pharmaceutics* 382 (2009) 67–72

Departemen Farmakologi dan Terapi FKUI.2007.*Farmakologi dan Terapi Edisi 5*.Jakarta:Balai Penerbit FKUI

MODUL II

PEMBUATAN SEDIAAN OBAT STERIL INJEKSI VOLUME KECIL

PENDAHULUAN

Pada modul sebelumnya, Anda dipandu untuk dapat membuat sediaan injeksi volume besar (infus) hingga melaksanakan evaluasi sediaanannya. Dalam modul praktikum keempat ini, Anda akan mempraktekkan pembuatan sediaan injeksi volume kecil. Injeksi volume kecil adalah injeksi yang dikemas dalam wadah bertanda volume 100 ml atau kurang (FI IV, hlm. 10).

Sediaan steril untuk kegunaan parenteral digolongkan menjadi 5 jenis yang berbeda yaitu (FI IV, hlm 9-10):

1. Obat atau larutan atau emulsi yang digunakan untuk injeksi, ditandai dengan nama *Injeksi*
2. Sediaan padat, kering, atau cairan pekat tidak mengandung dapar, pengencer, atau bahan tambahan lain dan larutan yang diperoleh setelah penambahan pelarut yang sesuai memenuhi persyaratan *injeksi*, dan dapat dibedakan dari nama bentuknya disebut *steril*.
3. Sediaan seperti tertera pada no 2, tetapi mengandung satu atau lebih dapar, pengencer atau bahan tambahan lain dan dapat dibedakan dari nama bentuknya, disebut *untuk injeksi*.
4. Sediaan berupa suspensi serbuk dalam medium cair yang sesuai dan tidak disuntikkan secara iv atau ke dalam saluran spinal, dan dapat dibedakan dari nama bentuknya, disebut *Suspensi* *Steril*.
5. Sediaan padat kering dengan bahan pembawa yang sesuai membentuk larutan yang memenuhi semua persyaratan untuk suspensi steril setelah penambahan bahan pembawa yang sesuai, dibedakan dengan nama ... *steril untuk suspensi*.

Sediaan injeksi parenteral dapat berupa: larutan dalam air/minyak/sistem pelarut campur, larutan terkonsentrasi, suspensi dalam air/minyak, emulsi, serbuk untuk injeksi dan implant. Dalam modul praktikum ini Anda akan melakukan pembuatan sediaan injeksi dalam bentuk larutan. Untuk pembuatan sediaan injeksi dalam bentuk suspensi dan emulsi, ukuran partikel untuk suspensi/globul untuk emulsi dalam ukuran mikrometer, dimana teknologi tersebut kurang dapat diaplikasikan dalam praktikum skala laboratorium (karena memerlukan optimasi dan teknologi nano).

Keterampilan dalam membuat sediaan obat injeksi volume kecil penting untuk Anda miliki sehingga Anda dapat melaksanakan pembuatan obat steril di industri farmasi. Agar

kompetensi belajar praktikum ini tercapai maka Anda diharapkan mengerjakan semua tugas secara berurutan dari Kegiatan Praktikum 1 hingga Kegiatan Praktikum 4.

Pada kegiatan praktikum 1, Anda akan dipandu dalam pembuatan sediaan injeksi Furosemid 1% dengan jurnal yang sudah terisi dengan lengkap. Dalam pelaksanaannya, sebelum memulai praktikum Anda diminta untuk mempelajari alur praktikum dan terpenting adalah prosedur pembuatan sediaan. Setelah melaksanakan praktikum ini, pada kegiatan Praktikum 2, anda akan dipandu untuk membuat sediaan injeksi Klorpromazin HCl 2,5%, akan tetapi terlebih dahulu Anda harus mengisi jurnal dengan mengacu pada contoh pada Kegiatan Praktikum 1. Pada Kegiatan Praktikum 4, jurnal praktikum harus Anda isi secara mandiri.

Setelah melakukan praktikum ini, Anda diharapkan untuk dapat:

1. Melakukan perhitungan dan penimbangan bahan aktif dan bahan tambahan untuk membuat sediaan injeksi volume kecil
2. Menuliskan perhitungan tonisitas sediaan injeksi volume kecil
3. Menuliskan prosedur pembuatan injeksi volume kecil
4. Melakukan pembuatan injeksi volume kecil
5. Melakukan evaluasi sediaan injeksi volume kecil

Agar kompetensi di atas dapat dicapai dengan baik, maka materi dalam modul praktikum ini dikemas dalam 4 (empat) kegiatan praktikum sebagai berikut.

- | | |
|--------------------|--|
| Kegiatan Praktikum | 1. Pembuatan Sediaan Injeksi Furosemid 1% |
| Kegiatan Praktikum | 2. Pembuatan Sediaan Injeksi Klorpromazin HCl 2,5% |
| Kegiatan Praktikum | 3. Pembuatan Sediaan Injeksi Salbutamol Sulfat 0,05% |
| Kegiatan Praktikum | 4. Evaluasi Sediaan Injeksi Volume Kecil |

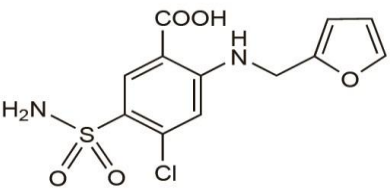


Kegiatan Praktikum 1

Pembuatan Sediaan Injeksi Furosemid 1%

Furosemid merupakan salah satu diuretik dengan aksi yang sangat cepat. Furosemid bekerja menghambat reabsorpsi elektrolit, terutama pada *thick-ascending-limb* dari lengkung Henle dan tubulus renal distal pada ginjal. Furosemid juga memiliki efek langsung terhadap tubulus proksimal. Ekskresi dari ion-ion natrium, kalium, kalsium, dan klorida meningkat dan pengeluaran atau ekskresi air juga meningkat dengan pemberian Furosemid ini. Injeksi Furosemid merupakan larutan steril dari Natrium Furosemid, dimana injeksi Furosemid disiapkan dengan melarutkan Furosemid dengan sejumlah Natrium Hidroksida (*FI IV, hal.402*). Injeksi furosemid digunakan dalam pengobatan terhadap edema jantung, paru, ginjal, hepar, hipertensi ringan hingga sedang.

I. PREFORMULASI ZAT AKTIF

Zat Aktif	Furosemid
	<i>4-Chloro-2-[(furan-2-ylmethyl)amino]-5-sulphamoylbenzoic acid.</i>
Struktur	
Rumus molekul	C ₁₂ H ₁₁ ClN ₂ O ₅ S
Titik lebur	120 ⁰ C, dengan dekomposisi (<i>BP 2007</i>)
Pemerian	Serbuk hablur, putih sampai hampir kuning, tidak berbau (<i>FI IV:401</i>)
Kelarutan	Praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam larutan alkali hidroksida; agak sukar larut dalam etanol (<i>FI IV:401</i>) Larut dalam 75 bagian etanol 95% Larut dalam larutan alkali hidroksida (<i>FI III: 262</i>)

Zat Aktif	Furosemid
Stabilita Panas Hidrolisis/oksidasi Cahaya pH	Titik leleh 203-210°C dengan dekomposisi (<i>The Pharmaceutical Codex, 1994: 878</i>) Terhidrolisis pada larutan asam (pH < 7) Tidak stabil terhadap cahaya (<i>USP30-NF25, hlm. .2197</i>), dapat terdekomposisi oleh cahaya UV (<i>The Pharmaceutical Codex, 1994: 876</i>) Injeksi furosemid stabil pada pH 8,0 - 9,3 (<i>FI IV:403</i>); Stabil pada pH 7-10. Dapat mengendap pada larutan dengan pH < 7. (<i>AHFS, 2008, 2759</i>)
Inkompabilitas	Larutan furosemid untuk injeksi adalah alkalin dan tidak bisa dicampurkan atau dilarutkan dengan injeksi glukosa atau larutan asam lainnya (<i>Martindale ed 36 : 1292</i>)
Keterangan lain	Injeksi furosemid tidak stabil dalam larutan asam (misal pH 5,5) karena akan mengalami presipitasi (<i>Analytical Profiles of Drug Substances, hlm.155</i>) Injeksi furosemid (10mg/ml) dalam 25% albumin manusia stabil selama 48 jam pada temperatur kamar ketika terlindung dari cahaya, dan selama 14 hari dalam lemari pendingin. (<i>Martindale ed.36: 1292</i>)
Kesimpulan :	
Bentuk zat aktif yang digunakan (basa/asam/garam/ester) :garam (dengan penambahan NaOH membentuk garam Na-furosemid)	
Bentuk sediaan (lar/susp/emulsi/serbuk rekonstitusi) : larutan jernih, tidak berwarna (<i>FI IV:403</i>)	
Cara sterilisasi sediaan : Sterilisasi akhir dengan autoklaf pada suhu 121°C selama 15 menit	
Kemasan : dalam wadah tertutup baik, tidak tembus cahaya (<i>FI IV:402</i>); disimpan di tempat sejuk, terlindung dari cahaya pada suhu 25°C (<i>AHFS Drug Information 2005, p.2759</i>)	

II. PERMASALAHAN DAN PENYELESAIAN MASALAH

- Menurut Farmakope Indonesia, sediaan injeksi sebisa mungkin dibuat sesuai dengan pH darah yaitu 7,4 (isohidris). Namun, yang paling utama adalah pH sediaan yang dibuat disesuaikan dengan pH stabilitas bahan aktif. Berdasarkan data preformulasi, pH sediaan injeksi furosemid adalah 8,0 sampai 9,3. pH sediaan yang akan dibuat tidak diubah menyesuaikan terhadap pH stabilitas bahan aktif namun harus dicantumkan

- pada etiket bahwa cara pemberian obat dengan perlahan-lahan. pH injeksi Furosemida yang akan dibuat adalah 8,0.
2. Sediaan ini menggunakan pembawa air dan zat yang terkandung di dalamnya tahan terhadap oksidasi, serta tidak terkandung minyak ataupun bahan lain yang mudah teroksidasi. Dengan demikian, tidak diperlukan zat antioksidan.
 3. Pengawet atau antimikroba harus diberikan pada sediaan injeksi bila injeksi yang dikemas dalam dosis ganda dan pada sediaan yang tidak dilakukan sterilisasi akhir. Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi atau kecuali bahan aktifnya sendiri sudah berupa antimikroba. Sediaan yang akan dibuat merupakan sediaan injeksi volume kecil dengan dosis tunggal (ampul) dan dilakukan metode sterilisasi akhir pada pembuatan sediaan. Dengan demikian, pengawet tidak ditambahkan pada sediaan.
 4. Furosemid praktis tidak larut dalam air namun mudah larut dalam alkali hidroksida. Dengan demikian, pada saat pembuatan Furosemid dilarutkan dalam NaOH sehingga terbentuk garam Furosemid yang larut air

III. PREFORMULASI EKSIPIEN

Natrium Hidroksida (NaOH)

Pemerian	Putih atau praktis putih, massa melebur, berbentuk pellet, serpihan, batang, atau bentuk lain; keras, rapuh, dan menunjukkan pecahan hablur; bila dibiarkan di udara akan cepat menyerap CO ₂ dan lembab (<i>FI IV:589</i>)
Kelarutan	Larut dalam air dan etanol (<i>FI IV:589</i>)
Stabilita Panas Hidrolisis/oksidasi Cahaya	Melebur pada suhu 318°C (<i>HOPE 6th ed., p. 649</i>) - Stabil terhadap cahaya
Keterangan lain	pH 12 - 14 (<i>HOPE 6th ed., hlm. 649</i>)
Cara sterilisasi eksipien : Sterilisasi akhir dengan autoklaf pada suhu 121°C selama 15 menit	
Kemasan : dalam wadah tertutup rapat (<i>FI IV:590</i>) ; disimpan dalam wadah non logam yang terlindung dari udara, kering dan tertutup rapat (<i>HOPE 6th ed., hlm. 649</i>)	

Natrium Klorida (NaCl)

Pemerian	Hablur bentuk kubus, tidak berwarna atau serbuk hablur putih, rasa asin (<i>FI IV:584</i>)
Kelarutan	Mudah larut dalam air, sedikit mudah larut dalam air mendidih, larut dalam gliserin, sukar larut dalam etanol (<i>FI IV:585</i>)

Stabilita Panas Hidrolisis/oksidasi Cahaya	Melebur pada suhu 804°C (<i>HOPE 6th ed., hlm.: 638</i>) - Stabil terhadap cahaya
Cara sterilisasi excipien : Larutan natrium klorida dapat disterilisasi dengan metode autoklaf atau filtrasi (<i>HOPE 6th ed., hlm.: 639</i>)	
Kemasan : dalam wadah tertutup baik (<i>FI IV:585</i>)	

IV. FORMULA YANG DIUSULKAN

No	Bahan	Jumlah (%)	Fungsi/Alasan penambahan bahan
1	Furosemid	1	Sebagai zat aktif, diuretikum (<i>Farmakope Indonesia ed. III, 1979, hlm. 263</i>)
2	NaOH	0,12	Agen pembasa, dapar (<i>HOPE 6th ed.: 648</i>)
3	NaCl	0,624	Pengatur tonisitas (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th ed., 2009, hlm. 637</i>)
4	<i>Aqua pro injection</i>	Ad 100 ml	Pembawa

Larutan NaOH 0,1 M dibuat dengan melarutkan m gram padatan NaOH ke dalam 50 ml aqua for injection.

$$M = \frac{m/BM}{\text{Volumelarutan(L)}} = \frac{m/40}{0.05}$$

$$0,1 = \frac{m/40}{0.05} \quad m = 0,2g$$

V. PERHITUNGAN TONISITAS/OSMOLARITAS DAN DAPAR

1. Tonisitas

Metode : Ekuivalensi NaCl

Perhitungan :

Zat	Jumlah	Ekivalensi (E)	Massa (g)	Tonisitas (g x E)
Furosemid Na (Uni-univalen Liso = 3,4)	1 %	$F = \frac{17 \times L_{\text{iso}}}{\text{BM}}$ $E = \frac{17 \times 3,4}{353,74}$ $E = 0,1634$	1	0,1634
NaOH (Uni-univalen Liso = 3,4)	0,12 %	$F = \frac{17 \times L_{\text{iso}}}{\text{BM}}$ $E = \frac{17 \times 3,4}{40}$ $E = 1,445$	0,12	0,1734
Total				0,3368

Untuk 100 ml sediaan

Jumlah NaCl yang ditambahkan dalam 100 ml sediaan agar isotonis = 0,9 - 0,3368 g = 0,5632 g (setara dengan 0,5632% NaCl)

Kesimpulan :

Sediaan bersifat hipo-iso-hipertonis :

hipotonis, maka perlu ditambahkan 0,5632 g NaCl sebagai pengisotonis.

Perhatian yang harus dicantumkan dalam informasi obat :

Furosemid tidak boleh digunakan dengan anestetika lokal, alkaloid, antihistamin, meperidin, morfin, obat-obat hipnofisis (*Analytical Profiles of Drug Substances*).

2. Dapar

Sediaan tidak menggunakan dapar. pH akhir sediaan di-adjust sampai pH 8,0.

VI. PERSIAPAN ALAT/WADAH/BAHAN

1. Alat

No	Nama alat	Jumlah	Cara sterilisasi (lengkap)
1	Pinset	2	Oven pada suhu 170°C selama 1 jam
2	Spatel logam	5	Oven pada suhu 170°C selama 1 jam
3	Batang pengaduk gelas	3	Oven pada suhu 170°C selama 1 jam
4	Kaca arloji	6	Oven pada suhu 170°C selama 1 jam
5	Labu erlenmeyer	2	Mulut labu Erlenmeyer ditutup dengan alumunium foil, lalu dimasukkan ke dalam autoklaf (121°C selama 20

No	Nama alat	Jumlah	Cara sterilisasi (lengkap)
			menit)
6	Pipet tetes	5	Oven pada suhu 170°C selama 1 jam
7	Karet penutup pipet tetes	5	Direndam dalam etanol 70% selama 24 jam
8	Gelas ukur 10 ml 25 ml 50 ml	4 2 2	Mulut gelas ukur ditutup dengan kertas perkamen kemudian diikat dengan benang kasur dan dilakukan sterilisasi autoklaf 121°C selama 20 menit;
9	Corong	2	Oven pada suhu 170°C selama 1 jam
10	Kertas perkamen	5	Dimasukkan dahulu ke dalam plastik tahan panas kemudian Autoklaf 121°C selama 20 menit
11	Gelas kimia 50 ml 100 ml	3 3	Permukaan gelas kimia ditutup dengan kertas perkamen lalu diikat dengan benang kasur, Autoklaf 121°C selama 20 menit
12	Membran filter 0,45 µm	5	Dimasukkan dahulu ke dalam plastik tahan panas kemudian Autoklaf 121°C selama 20 menit
13	Buret	1	Direndam etanol 70% selama 24 jam
14	Alumunium foil	Secukupnya	Oven pada suhu 170°C selama 1 jam
15	Kertas pH	Secukupnya	Sinar UV

2. Wadah

No	Nama alat	Jumlah	Cara sterilisasi (lengkap)
1	Ampul 5 ml	8	Mulut ampul ditutup dengan kertas aluminium foil kemudian di Oven pada suhu 170°C selama 1 jam

VII. PENIMBANGAN BAHAN

Sediaan yang dibuat adalah 8 ampul dengan @ 5 ml. Kelebihan volume yang dianjurkan untuk cairan encer pada volume ampul 5 ml adalah 0,3 ml .

Jadi volume sediaan $8 \times (5 + 0,3) = 42,4$ mL. Karena adanya kemungkinan volume yang hilang saat proses pembuatan dan dalam pembilasan buret, volume sediaan yang akan dibuat 100 mL.

No	Nama bahan	Jumlah yang ditimbang
1	Furosemid	10 mg/ml x 100 ml = 1000 mg
2	NaOH	200 mg
3	NaCl	624 mg
4	<i>Aqua pro injection</i>	Ad 100 ml

VIII. PROSEDUR PEMBUATAN

RUANG	PROSEDUR
Ruang sterilisasi (<i>grey area</i>)	Peralatan, wadah sediaan, dan aquabidest yang akan digunakan disterilisasikan dengan cara sterilisasi yang sesuai.
Ruang penimbangan (<i>grey area</i>)	Furosemid ditimbang 1000 mg Natrium klorida ditimbang 624 mg Natrium hidroksida ditimbang 200 mg Keterangan : penimbangan dilakukan di atas kaca arloji steril, lalu ditutup dengan alumunium foil.
<i>Transfer box</i> (ruang penimbangan)	Semua alat, wadah yang telah disterilkan dipindahkan ke ruang pencampuran (<i>white area</i>) melalui <i>transfer box</i> .
Ruang pencampuran (<i>white area</i>)	Furosemid yang telah ditimbang dimasukkan dalam 15 mL <i>aqua for injection</i> dalam gelas kimia A yang telah ditara pada volume akhir sediaan (100 mL). 200 mg NaOH dilarutkan 50 mL dalam <i>aqua for injection</i> dalam gelas kimia B. Larutan NaOH ditambahkan tetes demi tetes ke dalam gelas kimia A sambil diaduk sampai semua Furosemid terlarut. 624 mg NaCl dilarutkan dalam 20 mL <i>aqua for injection</i> dalam gelas kimia C. Larutan NaCl dalam gelas kimia C dimasukkan sedikit demi sedikit ke dalam gelas kimia A. <i>Aqua for injection</i> ditambahkan hingga volume larutan dalam gelas kimia A mencapai kurang lebih 40 mL. Dilakukan pengecekan pH. pH sediaan yang diharapkan adalah 8-9.3. Jika diperlukan, tambahkan larutan NaOH sampai target pH sediaan tercapai. Volume larutan dalam gelas kimia A digenapkan hingga mencapai batas volume yang telah ditara dengan menambahkan <i>aqua for injection</i> .

RUANG	PROSEDUR
	<p>Larutan kemudian disaring menggunakan membran filter berpori 0,45 μm untuk meminimalkan jumlah kontaminan partikulat (beberapa tetes pertama larutan yang disaring dibuang).</p> <p>Dilakukan pemeriksaan kejernihan dan pengecekan pH pada larutan yang telah disaring.</p> <p>Buret disiapkan, dan dibilas dengan aquabides terlebih dahulu. Bilas dengan kurang lebih 3 mL sediaan. Ujung buret dibersihkan dengan alkohol 70%.</p> <p>Sediaan dimasukkan ke dalam buret.</p> <p>Ampul diisi dengan volume masing-masing 5,3 mL. Masing-masing ampul yang telah diisi larutan ditutup dengan aluminium foil.</p> <p>Ampul yang telah ditutup dimasukkan ke dalam <i>beaker glass</i> yang dilapisi kertas saring, kemudian dibawa ke <i>grey area</i> (ruang penutupan) melalui <i>transfer box</i>.</p>
Ruang penutupan (<i>grey area</i>)	<p>Masing-masing ampul ditutup menggunakan mesin penutup ampul atau dengan membakar ujung ampul dengan api bunsen.</p> <p>Sediaan dibawa ke ruang sterilisasi melalui <i>transfer box</i>.</p>
Ruang sterilisasi (<i>grey area</i>)	<p>Sterilisasi sediaan menggunakan autoklaf pada suhu 121°C selama 20 menit. Kemudian dilakukan pemeriksaan kebocoran dengan membalik posisi sediaan.</p>
Ruang evaluasi (<i>grey area</i>)	<p>Sediaan diberi etiket dan kemasan, lalu dilakukan evaluasi pada sediaan yang telah diberi etiket dan kemasan.</p>

RINGKASAN

Pada praktikum ini Anda membuat sediaan injeksi volume kecil dengan bahan aktif Furosemida 1%. Walaupun sediaan tidak larut air, tapi dapat dibuat menjadi larutan, karena ketika ditambahkan alkali hidroksida Furosemid berubah menjadi garamnya yang mudah larut yaitu Na-Furosemid.

Berdasarkan data stabilitas panas, furosemid terdekomposisi pada suhu leburnya yaitu 203-210°C, sehingga dapat dilakukan sterilisasi akhir menggunakan autoklaf.

Dalam proses pembuatan sediaan, karena dilakukan sterilisasi akhir maka proses pembuatan dilakukan pada ruang bersih *white area* kelas C. Proses *filling* atau pengisian

wadah dapat dilakukan di kelas C, bukan A/C, karena mulut wadah relatif kecil (vial) sehingga resiko kontaminasi kecil.

TES 1

Pilihlah satu jawaban yang paling tepat!

- 1) Berapa volume sediaan injeksi yang digolongkan dalam *small volume parenteral* (SVP)?
 - A. Kurang dari 10 ml
 - B. Kurang dari 20 ml
 - C. Kurang dari 50 ml
 - D. Kurang dari 100 ml
 - E. Kurang dari 1000 ml

- 2) Mengapa furosemid dibuat larutan, sedangkan berdasarkan data stabilitasnya tidak stabil dalam bentuk larutan?
 - A. Karena dapat larut pada pH rendah
 - B. Karena mengalami degradasi pada pH tinggi
 - C. Karena dapat bereaksi dengan alkali hidroksida membentuk garam yang mudah larut
 - D. Karena dapat bereaksi dengan pengawet membentuk kompleks yang mudah larut
 - E. Karena bila pH diturunkan kelarutan meningkat

- 3) Bagaimana penyelesaiannya untuk mengatasi ketidakstabilan bahan aktif pada cahaya?
 - A. Ditambahkan dapar
 - B. Ditambahkan pengawet
 - C. Ditambahkan peningkat tonisitas
 - D. Dikemas dalam wadah coklat
 - E. Disimpan pada suhu rendah

- 4) Mengapa dalam sediaan injeksi tidak perlu ditambahkan antioksidan?
 - A. Karena telah ditambahkan dapar
 - B. Karena memiliki rentang pH stabilitas luas
 - C. Karena telah ditambahkan zat pengkelat
 - D. Karena tidak mengandung bahan yang mudah teroksidasi
 - E. Karena sediaan tidak kontak langsung dengan udara, sehingga tidak perlu ditambahkan antioksidan

- 5) Apa yang harus dilakukan apabila sediaan memiliki tonisitas dibawah tonisitas plasma?
- A. Menambahkan dapar
 - B. Menambahkan pengawet
 - C. Menambahkan antioksidan
 - D. Menambahkan peningkat pH
 - E. Menambahkan peningkat tonisitas



Kegiatan Praktikum 2

Pembuatan Sediaan Injeksi Klorpromazin HCl 2,5%

Pada praktikum kedua ini, Anda akan dipandu untuk melakukan Pembuatan sediaan injeksi dengan bahan aktif Klorpromazin HCl 2,5%. Pada pembuatan jurnal Anda akan diajak untuk mengisi beberapa persiapan yang harus dilakukan sebelum melakukan pembuatan sediaan misalnya menghitung tonisitas, penimbangan bahan dan prosedur pembuatan. Dengan demikian akan lebih mudah bila Anda melakukan praktikum sebelumnya dengan baik supaya mendapatkan gambaran utuh bagaimana perhitungan-perhitungan sediaan injeksi steril.

I. PREFORMULASI ZAT AKTIF

Pemerian	Serbuk kristalin putih atau hampir putih, pH larutan 10% adalah 3,5 – 4,5 (<i>Martindale 36 hlm. 969</i>)
Kelarutan	Larut 1:1 dalam air, larut 1:1,5 dalam alkohol.
Stabilitas Panas Hidrolisis/oksidasi Cahaya pH	Stabil terhadap panas Stabil terhadap pelarut air Terdekomposisi dengan paparan cahaya dan udara. pH sediaan 3,4 – 5,4 (<i>USP 30. hlm. 1734</i>)
Kesimpulan :	
Bentuk zat aktif yang digunakan (basa/asam/garam/ester) :	
Bentuk sediaan (lar/susp/emulsi/serbuk rekonstitusi) : (krim/salep) :	
Cara sterilisasi sediaan :	
Kemasan : Ampul 1mL, terlindung dari cahaya.	

II. PERMASALAHAN DAN PENYELESAIAN MASALAH

Permasalahan yang muncul pada injeksi klorpromazin adalah klorpromazin yang praktis tidak larut air sehingga untuk mengatasinya digunakan

III. PREFORMULASI EKSIPIEN

NaCl (Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th ed. hlm. 637 – 639)

(BM: 58,5)

Pemerian
Kelarutan
Stabilitas
Panas	
Hidrolisis	
Cahaya	
Inkompatibilitas	
Cara sterilisasi	:
Kemasan	:

Sodium metabisulfit (Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th ed. hlm. 654 – 655)

(BM: 190,1)

Pemerian
Kelarutan
Stabilitas	
Panas
Cahaya
Oksigen (Udara)	
Inkompatibilitas
Cara sterilisasi	:
Kemasan	:

Sodium asetat (Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th ed. hlm. 620 – 621)

(BM: 82)

Pemerian
Kelarutan
Stabilitas	
Panas
Hidrolisis
Cahaya
Inkompatibilitas
Cara sterilisasi	:
Kemasan	:

Asam asetat glasial (Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th ed. hlm. 5 – 6)
(BM: 60,05)

Pemerian
Kelarutan
Stabilitas Hidrolisis Cahaya
Inkompatibilitas
Cara sterilisasi :
Kemasan :

Aqua pro injection (Martindale 36, hlm. 2414)

Pemerian
Stabilitas Panas Hidrolisis Cahaya
Inkompatibilitas
Cara sterilisasi :
Kemasan :

1. Formula yang Diusulkan

No	Bahan	Jumlah	Fungsi / alasan penambahan bahan
1	Klorpromazin HCl	2,5%
2	Sodium asetat	1%	Dapar fosfat ditambahkan untuk menjaga pH sediaan yang harus berada pada rentang 4 – 6,5. Sehingga perubahan pH akibat penambahan excipien dapat diminimalisir dan zat aktif tetap pada keadaan optimumnya saat penyimpanan.
3	Asam asetat <i>glacial</i>	0,4%	Dapar fosfat digunakan karena pKa-nya 7,09 mendekati target pH yaitu 6,5
4	Sodium metabisulfit	0,5 %
5	Natrium klorida	0,197%
6	<i>Aqua pro injection</i>	Ad 1 mL

2. Perhitungan Tonisitas/Osmolaritas dan Dapar

a. Tonisitas

Metode : Ekivalensi NaCl

Perhitungan :

Klorpromazin	2,5%	E =(a)
Sodium metabisulfit	0,5%	E =(b)
Sodium asetat	1%	E =(c)
Asam asetat	0,4%	E =(d)
Total tonisitas : kadar zat × E		
: (2,5 X (a)) + (0,5 X (b)) + (1 X (c)) + (0,4 X (d))		
: (2,5 X) + (0,5 X) + (1 X) + (0,4 X)		
: (e)		
NaCl yang dibutuhkan agar isotonis :		
= 0,9% – (e)		
= 0,9% -%		
= %		

b. Dapar

Jenis dapar/kombinasi	Dapar asetat
Target pH	5
Kapasitas dapar	0,01
Perhitungan :	
pKa dapar asetat : 4,76	
kapasitas dapar yang diinginkan adalah 0,1, sehingga:	
$\beta = 2,303 C \frac{K_a}{[H^+]} \frac{[H^+]}{K_a + [H^+]}$	
$0,01 = 2,303 C \frac{1,82 \times 10^{-5} \times 10^{-5}}{(1,82 \times 10^{-5})^2}$	
$0,01 = 2,303 C \frac{1,82 \times 10^{-10}}{7,95 \times 10^{-10}}$	
$0,01 = 2,303 C \times 0,23$	

Jenis dapar/kombinasi	Dapar asetat
<p>C = 0.02 M</p> $\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{\text{Garam}}{\text{Asam}}$ $5 = 4.76 + \log \frac{\text{Garam}}{\text{Asam}}$ $\log \frac{\text{Garam}}{\text{Asam}} = 0.24$ $\frac{\text{Garam}}{\text{Asam}} = 1.82$ <p>Garam 1.82Asam</p> <p>C = [Garam] + [Asam] maka, C = 1,82 [Asam] + [Asam] C = 2,82 [Asam] 0.02 M = 2.82 [Asam] [Asam] = 0.007 M [Garam] = 0.013 M</p> <p>Massa asam asetat dalam 1mL sediaan:</p> $0.007 \text{ M} = \frac{\text{massa}}{\text{Mr}} \times \frac{1000 \text{ mL}}{1 \text{ mL}}$ $0.007 \text{ M} = \frac{\text{massa}}{60.05} \times \frac{1000 \text{ mL}}{1 \text{ mL}}$ <p>Massa = 0,0004 gram = 0,4 mg</p> <p>massa sodium asetat dalam 1 mL sediaan:</p> $0.013 \text{ M} = \frac{\text{massa}}{\text{Mr}} \times \frac{1000 \text{ mL}}{1 \text{ mL}}$ $0.013 \text{ M} = \frac{\text{massa}}{82} \times \frac{1000 \text{ mL}}{1 \text{ mL}}$	

Jenis dapar/kombinasi	Dapar asetat
$massa = 0.001 \text{ gram} = 1 \text{ mg}$	

c. **Persiapan Alat/Wadah/Bahan**

1) **Alat**

No	Nama alat	Jumlah	Cara sterilisasi (lengkap)
1	Gelas kimia 10mL	5
2	Pinset	2
3	Batang pengaduk	5
4	Gelas ukur 10mL	1
5	Pipet tetes	2
6	Corong gelas	2
7	Kertas perkamen	6
8	Karet pipet tetes	2
9	Spatel	5
10	Gelas kimia 100mL	2
11	Buret	1
12	Pipet ukur 1 mL	1
13	<i>Siring</i>	1
14	<i>Siring holder</i>	1
15	Membran filter 0,45 μm	1
16	Membran filter 0,22 μm	1

2) **Wadah**

No	Nama alat	Jumlah	Cara sterilisasi (lengkap)
1	Ampul 1 ml	10

d. **Penimbangan Bahan**

Jumlah sediaan yang dibuat : 10 ampul masing-masing 1,1 mL

No	Nama bahan	Jumlah yang ditimbang
1	Klorpromazin HCl	$2,5 \text{ g}/100 \text{ mL} \times 30 \text{ mL} = \dots\dots\dots \text{ g}$
2	NaCl	$\dots\dots\dots \text{ g}/100 \text{ mL} \times 30 \text{ mL} = \dots\dots\dots \text{ g}$
3	Sodium metabisulfit	$0,5 \text{ g}/100 \text{ mL} \times 30 \text{ mL} = \dots\dots\dots \text{ g}$
4	Asam asetat 50%	$0.04 \text{ g}/100 \text{ mL} \times 30 \text{ mL} = \dots\dots\dots \text{ g}$ as. asetat glasial dalam 50% as. asetat ml
5	Natrium asetat	$10 \text{ g}/100 \text{ mL} \times 30 \text{ mL} = \dots\dots\dots \text{ g}$
6	<i>Aqua pro injection</i>	Ad 30 mL

e. **Prosedur Pembuatan**

RUANG	PROSEDUR
<p>..... Area</p>	<p>Semua alat dan wadah disterilisasi terlebih dahulu. Sebelum disterilisasi semua alat dan wadah dicuci hingga bersih lalu dikeringkan.</p> <p>Untuk alat yang disterilisasi dengan oven: Semua alat dan wadah dibungkus dengan <i>aluminium foil</i></p> <p>Oven diset suhu 170^oC kemudian semua alat dan wadah dimasukkan ke dalam oven kemudian setelah jam oven dimatikan dan alat dan wadah yang sudah steril sudah dapat dipindahkan</p> <p>Untuk alat yang disterilisasi dengan autoklaf: Alat-alat tersebut kemudian dibungkus dengan kertas perkamen dan ujung-ujungnya diikat dengan benang kasar.</p> <p>Autoklaf diset dengan tekanan, suhu ^oC, dan waktu menit</p> <p>Bejana dalam autoklaf diisi dengan air terlebih dahulu</p> <p>Semua alat dimasukkan ke dalam keranjang lalu dimasukkan ke dalam autoklaf</p> <p>Autoklaf dinyalakan dengan katup udara terbuka dan dibiarkan selama kurang lebih 10 menit</p> <p>Setelah 10 menit, waktu pada autoklaf diset kembali menjadi 20 menit dan katup udara ditutup</p> <p>Setelah proses sterilisasi selesai, katup udara dan air dibuka hingga tekanan dalam autoklaf kembali normal sebelum autoklaf boleh dibuka.</p> <p>Semua alat yang sudah disterilisasi kemudian dibawa ke ruang pencampuran melalui <i>passbox</i> dari ruang sterilisasi ke area (kecuali spatel dan pipet volum yang akan digunakan di ruang penimbangan dibawa ke ruang penimbangan tanpa melalui <i>passbox</i>).</p>
<p>..... Area (Ruang Penimbangan)</p>	<p>Semua bahan ditimbang menggunakan kertas timbang dan spatel:</p> <p>Klopromazin HCl mg</p> <p>NaCl mg</p> <p>Sodium metabisulfit mg</p> <p>Natrium asetat mg</p> <p>Asam asetat 50% kemudian diukur sebanyak mL</p>

RUANG	PROSEDUR
	<p>menggunakan pipet ukur mL dan dimasukkan ke dalam gelas kimia F.</p> <p>Semua bahan kemudian dimasukkan ke <i>passbox</i> yang terhubung ke ruang <i>filling</i>.</p>
..... Area	Bahan-bahan yang sudah ditimbang diambil dari <i>passbox</i> dan dibawa ke ruang pencampuran.
..... Area (Kelas..... – Ruang Pencampuran)	<p>Dalam gelas kimia A klorpromazin HCl mg dilarutkan dengan aqua p.i kurang lebih 3 mL hingga larut kemudian dimasukkan ke dalam gelas kimia E. Gelas kimia A dibilas dengan aqua p.i kemudian air bilasan dimasukkan ke dalam gelas kimia E.</p> <p>Dalam gelas kimia B NaCl mg dilarutkan dengan aqua p.i kurang lebih mL hingga larut kemudian dimasukkan ke dalam gelas kimia E. Gelas kimia B dibilas dengan aqua p.i kemudian air bilasan dimasukkan ke dalam gelas kimia E.</p> <p>Dalam gelas kimia C sodium metabisulfit mg dilarutkan dengan aqua p.i kurang lebih 3 mL hingga larut kemudian dimasukkan ke dalam gelas kimia E. Gelas kimia B dibilas dengan aqua p.i kemudian air bilasan dimasukkan ke dalam gelas kimia E.</p> <p>Dalam gelas kimia D natrium asetat mg dilarutkan dengan aqua p.i kurang lebih 3 mL hingga larut kemudian ditambahkan asam asetat 50% mL dari gelas kimia F. Gelas kimia F dibilas dengan aqua p.i kemudian hasil bilasan ditambahkan ke gelas kimia D. pH diukur dengan kertas pH untuk memastikan pH dapar. Setelah itu dapar dimasukkan ke dalam gelas kimia E. Gelas kimia B dibilas dengan aqua p.i kemudian air bilasan dimasukkan ke dalam gelas kimia E.</p>
..... Area (Kelas – Ruang Pencampuran)	<p>Ke dalam gelas kimia E aqua p.i di ad hingga mL kemudian diaduk dengan batang pengaduk hingga homogen kemudian pH dicek dengan kertas pH. Kemudian aqua p.i di ad hingga 30 mL.</p> <p>Campuran pada gelas kimia E disaring dengan membran filtrasi 0,45 μm dan 0,22 μm.</p> <p>Hasil filtrasi kemudian dimasukkan ke buret Dengan menggunakan buret ampul diisi dengan campuran sebanyak 1.1 mL pada tiap ampul hingga</p>

RUANG	PROSEDUR
	kelima ampul terisi. Semua ampul dibawa ke ruang penutupan melalui <i>passbox</i> .
..... Area (Ruang Penutupan)	Ampul ditutup
Grey Area	Ampul yang sudah ditutup disterilisasi dengan autoklaf °C selama menit.
Grey Area (Ruang Evaluasi)	Sediaan yang sudah steril dibawa ke ruang evaluasi tanpa melalui <i>passbox</i> untuk kemudian dievaluasi sesuai dengan jenis evaluasi yang sudah ditentukan.

RINGKASAN

Klorpromazin HCl tahan terhadap pemanasan, sehingga sterilisasinya sama dengan sediaan sebelumnya, yaitu menggunakan autoklaf.

Sediaan dilakukan sterilisasi akhir sehingga proses pembuatannya dilakukan pada ruang bersih *white area* kelas C. Bahan aktif yang dibuat adalah Klorpromazin HCl, bentuk garam dari Klorpromazin, karena bentuk base praktis tidak larut air.

TES2

Pilihlah satu jawaban yang paling tepat!

- 1) Komponen dapar asetat adalah:
 - A. Asam asetat dan basa asetat
 - B. Asam fosfat dan basa fosfat
 - C. Asam asetat dan natrium asetat
 - D. Asam fosfat dan natrium fosfat
 - E. Natrium asetat dan kalium asetat

- 2) Rentang pH yang dapat dijaga oleh dapar asetat adalah
 - A. 2,1 – 7,4
 - B. 3,8 – 5,8
 - C. 6,2 - 8,2
 - D. 8,3 – 10,3
 - E. 8,25 – 10,25

- 3) Apakah fungsi sodium metabisulfid dalam sediaan ini?
 - A. Pengawet
 - B. Antioksidan

- C. Peningkat tonisitas
- D. Peningkat pH
- E. Pembawa

4) Apakah dalam pembuatan sediaan ini perlu dilakukan depirogenasi? Berikan alasan pendukungnya

- A. Ya, karena diinjeksikan bolus
- B. Ya, karena diinjeksikan lebih dari 15ml
- C. Tidak, karena diinjeksikan kurang dari 15 ml
- D. Tidak, karena tidak diinjeksikan secara bolus
- E. Tidak, karena tidak untuk penggunaan seara parenteral

5) Berapa kapasitas dapar sediaan yang diadministrasikan secara injeksi?

- A. 0,01
- B. 0,1
- C. 1
- D. 1,5
- E. 2

Kegiatan Praktikum 3

Pembuatan Sediaan Injeksi Salbutamol Sulfat 0,05%

Dalam praktikum ini Anda akan mempraktekkan pembuatan sediaan injeksi Salbutamol Sulfat 0,05%. Dalam praktikum ketiga ini, Anda diminta untuk mandiri mengerjakan jurnal praktikum. Hal ini akan mudah dilakukan apabila jurnal pada kegiatan praktikum 1 dan 2 telah Anda pelajari dengan baik.

I. PREFORMULASI ZAT AKTIF

Salbutamol Sulfat
 $(C_{13}H_{21}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$
 BM = 576,70 g/mol

Pemerian	Serbuk berbentuk kristal, putih atau hampir putih. (<i>The Pharmaceutical CODEX Twelfth Edition, 1994, hlm. 1042</i>)
Kelarutan	Larut baik dalam air dengan perbandingan 1:4; tidak larut atau sedikit larut dalam eter, kloroform, etanol. (<i>The Pharmaceutical CODEX Twelfth Edition, 1994, hlm. 1042</i>)
Stabilita Panas Hidrolisis/oksidasi Cahaya	Stabil dalam rentang suhu 55 – 85 °C; tahan panas hingga 165 °C. pH = 3,4 – 5. pH stabilitas = 3,5. pKa= 9,3 (kelompok amino) dan 10,3 (kelompok fenolik). Harus terlindung dari cahaya. (<i>The Pharmaceutical CODEX Twelfth Edition, 1994, hlm. 1042</i>)
Kesimpulan	:
Bentuk zat aktif yang digunakan	:
Bentuk sediaan	:
Cara sterilisasi sediaan	: (<i>The Pharmaceutical CODEX Twelfth Edition, 1994, hlm. 104 – 1043</i>)
Kemasan	: Ampul berwarna coklat 5 mL, tertutup baik. (<i>The Pharmaceutical CODEX Twelfth Edition, 1994, hlm. 1041 – 1043</i>)
Penyimpanan	: (<i>The Pharmaceutical CODEX Twelfth Edition, 1994, hlm. 1041 – 1043</i>)

II. PERHITUNGAN TONISITAS/OSMOLARITAS DAN DAPAR

1. Tonisitas

Metode : L_{iso}

Perhitungan :

Ekivalensi salbutamol sulfat = % x E

$$= \text{.....} \times 17 \frac{\text{.....}}{576,7}$$

=

Ekivalensi asam sitrat

Massa asam sitrat = M x BM x volume

$$= 6,259 \times 10^{-3} \times 192 \times 0,075 = 90,048 \text{ mg}$$

$$\% \text{ Massa dalam 50 ml larutan} = \frac{0,09}{75 \text{ ml}} \times 100\% = 0,12\%$$

Ekivalensi asam sitrat = % x E

$$= 0,12 \times 0,177$$

$$= 0,02124 \%$$

Ekivalensi Natrium sitrat

Massa natrium sitrat

$$= M \times BM \times \text{volume}$$

$$= 1,474 \times 10^{-2} \times 214 \times 0,075 = 0,2354 \text{ g}$$

$$\% \text{ Massa dalam 50 ml larutan} = \frac{0,2354}{75 \text{ ml}} \times 100\% = 0,31 \%$$

Ekivalensi natrium sitrat

$$= \% \times E$$

$$= 0,31 \times 0,27$$

$$= 0,0837$$

Bahan	Konsentrasi (%)	Liso	BM	E	E untuk 100 mL
Salbutamol sulfat	0,05 %			$17 \frac{\text{.....}}{576,7}$	$0,05 \times \text{.....} = \text{.....}$
Natrium hidroksida	q.s.				-
Asam sulfat	q.s.				-

Bahan	Konsentrasi (%)	Liso	BM	E	E untuk 100 mL
Asam sitrat	0,131 %	2,0	192	$17 \frac{2}{192} 0,18$	0,120,1770,02124
NaH ₂ C ₆ H ₅ O ₇	0,423 %	3,4	214	$17 \frac{3,4}{214} 0,27$	0,31 0,27 0,0837
Total				

Jumlah NaCl yang dibutuhkan agar sediaan isotonis adalah
 $0,9\% - (\dots + 0,02124 + 0,0837)\% = \dots\% = \dots\text{ g dalam } 100\text{ mL}$

Kesimpulan :

Sediaan bersifat hipo-iso-hipertonis :

Perhatian yang harus dicantumkan dalam informasi obat :

2. Dapar

Jenis dapar/kombinasi	Dapar sitrat
Target pH	3,5
Kapasitas dapar	0,01
Perhitungan :	
$\beta = 2,303C \frac{Ka[H_3O^+]}{(Ka + [H_3O^+])^2}$	
$0,01 = 2,303C \frac{7,447 \times 10^{-4} \cdot 10^{-3,5}}{(7,447 \times 10^{-4} + 10^{-3,5})^2}$	
$C = 0,021\text{ M}$	
$pH = pKa + \log \frac{\text{garam}}{\text{asam}}$	
$3,5 = 3,128 + \log \frac{\text{garam}}{\text{asam}}$	
$0,372 = \log \frac{\text{garam}}{\text{asam}}$	
$[\text{garam}] = 2,355 [\text{asam}]$	

$$\begin{aligned}
 C &= 0,021 \\
 [\text{asam}] + [\text{garam}] &= 0,021 \\
 [\text{asam}] + 2,355[\text{asam}] &= 0,021 \\
 3,355 [\text{asam}] &= 0,021 \\
 [\text{asam}] &= 6,259 \times 10^{-3} \text{ M} \\
 \\
 \text{Mol asam} &= 6,259 \times 10^{-3} \text{ mol/L} \cdot 75 \text{ mL} \\
 &= 0,469 \text{ mmol} \\
 \\
 \text{Massa asam} &= 0,469 \text{ mmol} \cdot 192 \text{ g/mol} \\
 &= 90,048 \text{ mg} \\
 \\
 [\text{garam}] &= 2,355 [\text{asam}] \\
 &= 2,355 \cdot 6,259 \times 10^{-3} \\
 &= 1,474 \times 10^{-2} \text{ M} \\
 \\
 \text{Mol garam} &= 0,0147 \text{ mol/L} \cdot 75 \text{ mL} \\
 &= 1,1 \text{ mmol} \\
 \\
 \text{Massa garam} &= 1,1 \text{ mmol} \cdot 214 \text{ g/mol} \\
 &= 235,4 \text{ mg}
 \end{aligned}$$

III. PENDEKATAN FORMULA

No	Bahan	Jumlah	Fungsi / Alasan Penambahan Bahan
1	Salbutamol Sulfat	0,05 %
2	NaCl	0,79 %
3	NaOH 0,1 N	q.s.
4	HCl 0,1 N	q.s.	
5	Asam sitrat	0,12 %
6	NaH ₂ C ₆ H ₅ O ₇	0,31 %
7	<i>Aqua pro injection</i>	Ad 75 mL

IV. PREFORMULASI EKSIPIEN

Natrium Klorida (HOPE: 637)

Pemerian
Kelarutan
Stabilita Hidrolisis Cahaya
Inkompatibilitas	
Kesimpulan :	
Cara sterilisasi : (<i>The Pharmaceutical Codex, 1994, hlm 164</i>)	
Kemasan : Disimpan dalam wadah yang terlindung dari cahaya, kering, dan tertutup rapat.	

Aqua pro injection

Pemerian
Kelarutan
Stabilita Panas Hidrolisis Cahaya

Kesimpulan : (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> hlm 802 – 806)
Cara sterilisasi :
Kemasan : Disimpan dalam tempat yang kering dan tertutup.

Asam Klorida

Pemerian (<i>Farmakope Indonesia edisi IV, 1995, hlm. 49</i>)
Kelarutan
Stabilita Panas Hidrolisis Cahaya (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> hlm 308)
Inkompatibilitas : bereaksi dengan alkali, logam (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> hlm 309)	

Asam Sitrat

Pemerian (<i>The Pharmaceutical CODEX Twelfth Edition, 1994, hlm. 181</i>)
Kelarutan (<i>The Pharmaceutical CODEX Twelfth Edition, 1994, hlm. 182</i>)
Stabilita Panas Hidrolisis
Inkompatibilitas : (<i>The Pharmaceutical CODEX Twelfth Edition, 1994, hlm. 182</i>)	
Kemasan : (<i>The Pharmaceutical CODEX Twelfth Edition, 1994, hlm. 182</i>)	

Natrium sitrat

Pemerian (The Pharmaceutical CODEX Twelfth Edition, 1994, hlm. 641)
Kelarutan (The Pharmaceutical CODEX Twelfth Edition, 1994, hlm. 642)
Stabilita Panas Hidrolisis
Cara Sterilisasi : Dengan menggunakan autoklaf.	
Inkompatibilitas : (The Pharmaceutical CODEX Twelfth Edition, 1994, hlm. 642)	
Kemasan : (The Pharmaceutical CODEX Twelfth Edition, 1994, hlm. 642)	

V. PERSIAPAN ALAT/WADAH/BAHAN

1. Alat

No	Nama Alat	Jumlah	Cara Sterilisasi (lengkap)
1	Gelas kimia 50 mL	3
2	Gelas kimia 250 mL	4
3	Gelas ukur 50 mL	1
4	Gelas ukur 10 mL	1
6	Kaca arloji	4
7	Pipet tetes	4
8	Karet pipet tetes	4
9	Buret	1
10	Jarum buret	1
11	Batang pengaduk	2
12	Spatel	2
13	Penyaring 0,22 µm	2
14	Corong	1

2. Wadah

No	Nama Alat	Jumlah	Cara Sterilisasi (lengkap)
1	Ampul 5 mL	6

VI. PENIMBANGAN BAHAN

Jumlah sediaan yang dibuat : 6 ampul @ 5 mL

Volume terpindahkan tiap botol : 0,3 mL (*Farmakope Indonesia ed. IV, 1995, hlm.1044*)

Total sediaan : 75 mL

6 ampul x 5 mL = 30 mL

Volume terpindahkan 6 x 0,3 mL = 1,8 mL

Sisanya sebagai volumeantisipasi untuk penyaringan membrane

No	Nama Bahan	Jumlah yang Ditimbang
1	Salbutamol sulfat mg
2	NaClg
3	HCl 0,1 N	q.s.
4	NaOH	q.s.
5	Asam sitrat mg
6	Natrium sitrat mg
7	<i>Aqua pro injection</i>	Ad 75 mL

VII. PROSEDUR PEMBUATAN

Jumlah sediaan yang dibuat berjumlah 6 ampul @ 5 mL dari larutan 75 mL.

Ruang Pengerjaan	Prosedur
(.....area??) Ruang Sterilisasi
(.....area??) Ruang Timbang

(.....area??) Ruang Preparasi

Ruang Pengerjaan	Prosedur

(.....area??) Ruang Preparasi

(.....area??) Ruang Penutupan
(.....area??) Ruang Sterilisasi
(.....area??) Ruang Evaluasi

RINGKASAN

Dalam praktikum ini, Anda telah melakukan pembuatan sediaan injeksi Salbutamol Sulfat 0,05%. Proses persiapan hingga pembuatan sediaan yang telah dilakukan antara lain:

- 1) Preformulasi zat aktif
- 2) Perhitungan tonisitas dan osmolaritas sediaan
- 3) Pendekatan formula
- 4) Preformulasi bahan tambahan (eksipien)
- 5) Persiapan alat/wadah/bahan
- 6) Penimbangan bahan
- 7) Prosedur pembuatan

TES 3

Pilihlah satu jawaban yang paling tepat!

- 1) Berdasarkan data kelarutan Salbutamol Sulfat, berapa jumlah air yang dapat melarutkan salbutamol sulfat dengan jumlah 2 mg?
 - A. 0,008 ml
 - B. 0,08 ml
 - C. 0,8 ml

- D. 8 ml
E. 0,08 L
- 2) Apakah fungsi NaCl dalam sediaan?
A. Pengawet
B. Peng-*adjust* pH
C. Peningkat tonisitas
D. Pembawa
E. Peningkat kelarutan
- 3) Apakah fungsi NaOH dalam sediaan?
A. Pengawet
B. Peng-*adjust* pH
C. Peningkat tonisitas
D. Pembawa
E. Peningkat kelarutan
- 4) Apabila memiliki data pH bahan aktif, pH stabilitas bahan aktif dan pH sediaan injeksi, maka target pH Anda akan dipilih pada rentang pH:
A. pH bahan aktif
B. pH sediaan injeksi
C. pH stabilitas bahan aktif
D. pH darah
E. pH stabilitas bahan tambahan
- 5) Bila bahan aktif tidak stabil terhadap panas, maka sterilisasi sediaan ini akan dilakukan dengan metode:
A. Metode panas lembab
B. Metode panas kering
C. Metode kimia
D. Metode radiasi
E. Metode filtrasi

Kegiatan Praktikum 4

Evaluasi Sediaan Injeksi Volume Kecil

Evaluasi sediaan dilakukan setelah sediaan disterilkan dan sebelum wadah dipasang etiket dan dikemas. Evaluasi sediaan injeksi steril ini hampir sama dengan sediaan infus yang telah dijelaskan pada Modul 2 sebelumnya.

EVALUASI FISIKA

1. Penetapan pH <1071> (FI IV, 1039-1040)
2. Bahan Partikulat dalam Injeksi <751> (FI ed IV, 981-984)
3. Penetapan Volume Injeksi Dalam Wadah <1131> (FI ed. IV, 1044)
4. Keseragaman Sediaan <911> (FI IV, 999-1001)
5. Uji Kebocoran (Goeswin Agus, Larutan Parenteral, 191)
6. Uji Kejernihan dan Warna (Goeswin Agus, Larutan Parenteral, 201) (**ini berbeda dengan uji kejernihan di FI IV, hal. 998**)

EVALUASI BIOLOGI

1. Uji Efektivitas Pengawet Antimikroba (untuk yang mengandung pengawet) <61> (FI IV, 854-855)
2. Uji Sterilitas <71> (FI IV, 855-863, Suplemen FI IV, 1512-1515)
3. Uji Endotoksin Bakteri <201> (FI IV, 905-907, Suplemen FI IV, 1527-1528)
4. Uji Pirogen (Untuk volume > 10 ml) <231> (FI IV, 908-909)
5. Uji Kandungan Antimikroba (untuk yang mengandung pengawet) <441> (FI ed. IV, HAL. 939-942)
6. Penetapan Potensi Antibiotik Secara Mikrobiologi (Untuk zat aktif antibiotik) <131> (FI IV, 891-899)

EVALUASI KIMIA

1. Uji Identifikasi (Sesuai dengan monografi sediaan masing-masing)
2. Penetapan Kadar (Sesuai dengan monografi sediaan masing-masing).

Hasil Praktikum

Berdasarkan pustaka yang telah dituliskan untuk masing-masing evaluasi, lakukan evaluasi untuk ketiga sediaan injeksi yang telah dibuat dan tuliskan hasilnya pada tabel berikut ini:

Tabel 1
Hasil Evaluasi Sediaan Injeksi Furosemid, Klorpromazin HCl dan Salbutamol Sulfat

No	Jenis Evaluasi	Prinsip Evaluasi	Jumlah Sampel	Hasil Pengamatan	Syarat
1	Uji kebocoran	Wadah diletakkan dengan posisi terbalik.	4	Tidak satu ampul pun bocor.
2	Volume berpindahkan (Farmakope Indonesia IV, 1089)	Sediaan dipindahkan dari ampul ke dalam gelas ukur dan dilakukan pengamatan volume yang berpindahkan.	4	Rata-rata tidak kurang dari 100% dan tidak satupun kurang dari 95%.
3	Uji partikulat (Farmakope Indonesia IV, 982-985)	Memerlukan sistem elektronik penghitung partikel pengotor cairan yang dilengkapi dengan alat untuk memasukkan contoh yang sesuai.	4	Jumlah partikel/mL: >50 m: negatif ≥25 m: <1000 >10 m: <10000
4	Uji kejernihan larutan (Farmakope Indonesia IV, 998)	Wadah sediaan akhir disinari dari samping dengan latar belakang warna hitam untuk melihat partikel berwarna putih dan latar belakang putih untuk melihat partikel berwarna.	4	Tidak ditemukan adanya serat atau pengotor.
5	Uji pH sediaan (Farmakope Indonesia IV, 1039)	Dengan pH meter.	4	
6	Uji sterilitas (Farmakope Indonesia IV, 855-863)	Sediaan diinokulasi pada medium agar dan diamati pertumbuhan mikroba setelah inkubasi beberapa hari.	4	Steril, tidak ada pertumbuhan mikroba.

Laporan Hasil Praktikum

Format penilaian di atas dapat digunakan baik oleh mahasiswa sebagai panduan praktikum maupun oleh instruktur sebagai pedoman praktikum melakukan persiapan pembuatan sediaan obat steril. Instruktur akan mengumpulkan hasil penilaian praktikum mahasiswa yang dinyatakan lulus.

LATIHAN

Untuk memperdalam pemahaman Anda mengenai materi praktikum di atas, kerjakanlah latihan berikut, isilah jawaban yang tepat pada kolom yang kosong

No	Kriteria	Injeksi	Infus
1	Pemberian	Terapi melalui suntikan	Pengganti cairan plasma, elektrolit, darah, dll, Memberi tambahan kalori
2	Metode pemberian	Suntikan	Tetesan
3	Alat	Alat suntik	Peralatan infus
4	Volume pemberian	Maks 20-30 ml (lazim 10 ml)	Bisa sampai beberapa liter
5	Lama pemberian	Maks 15-20 menit (lazim 1 menit)	Bisa beberapa jam
6	Pembawa	1).....	Air
7	Isohidris	Bila memungkinkan baru dilakukan	2).....
8	Isotonis	3).....	Mutlak perlu
9	Tekanan osmotik	Tidak penting artinya	4).....
10	Isoioni	5).....	Pada beberapa infus harus diperhatikan
11	Bebas pirogen	Perlu/ tidak perlu*	Perlu/ tidak perlu*
12	Wadah	Ampul, vial	Botol infus/flakon
13	Larutan Dapar	Boleh/tidak boleh ditambahkan*	Boleh/tidak boleh ditambahkan*

* coret yang salah

Petunjuk Jawaban Latihan

- 1) Air, gliserin, propilenglikol, minyak lemak, etil oleat, dan lain-lain
- 2) Mutlak diperlukan
- 3) Bila memungkinkan baru dilakukan

- 4) Penting artinya
- 5) Tidak penting artinya

RINGKASAN

Evaluasi sediaan Injeksi Volume Kecil terdiri dari:

- 1) Evaluasi Fisika
- 2) Evaluasi Biologi
- 3) Evaluasi Kimia

TES4

Pilihlah satu jawaban yang paling tepat!

- 1) Apakah yang dimaksud dengan injeksi volume kecil?
 - A. Sediaan steril dengan volume > 1 ml
 - B. Sediaan steril dengan volume > 10 ml
 - C. Sediaan steril dengan volume < 10 ml
 - D. Sediaan steril dengan volume < 100 ml
 - E. Sediaan steril dengan volume > 100 ml
- 2) Apabila bahan aktif memiliki sifat tidak stabil dalam panas, maka sterilisasi akhir sediaan larutan injeksi volume kecil adalah:
 - A. Sterilisasi panas lembab menggunakan autoklaf
 - B. Sterilisasi panas kering menggunakan oven
 - C. Sterilisasi menggunakan gas kimia etilen oksida
 - D. Sterilisasi menggunakan membrane filter 0,22 μm
 - E. Tanpa dilakukan sterilisasi akhir
- 3) Apabila pH stabilitas bahan aktif adalah 6,5-7,5 maka untuk mempertahankan pH sediaan, perlu ditambahkan bahan:
 - A. Peng-*adjust* pH
 - B. Pengawet
 - C. Dapar
 - D. Pelarut
 - E. Peningkat penetrasi
- 4) Apabila bahan tambahan berupa serbuk yang stabil terhadap panas, maka teknik sterilisasi untuk bahan tersebut yang paling tepat adalah:
 - A. Menggunakan oven suhu 170°C selama 1 jam
 - B. Menggunakan autoklaf suhu 121°C selama 15 menit

- C. Menggunakan radiasi sinar gamma dengan dosis < 25 kGy
D. Menggunakan gas etilen oksida
E. Menggunakan membran filter 0,22 μm
- 5) Berikut ini adalah pengisotonis yang dapat ditambahkan pada sediaan injeksi volume kecil, yaitu:
A. Na_2EDTA
B. HCl 0,1 N
C. *Water for Injection*
D. NaOH
E. NaCl
- 6) Dalam proses pembuatan sediaan injeksi volume kecil, penimbangan bahan dilakukan pada ruang bersih dengan kelas:
A. A/B
B. B
C. C
D. D
E. E
- 7) Pada sediaan yang akan dilakukan sterilisasi akhir, maka proses pengisian sediaan steril pada wadah (kemasan primer) dilakukan pada ruang kelas:
A. A/B
B. A/C
C. C
D. D
E. E
- 8) Berikut ini adalah prinsip volume terpindahkan berdasarkan Farmakope Indonesia, yaitu:
A. Menimbang sediaan akhir dan mengurangnya dengan bobot wadah kosong
B. Memindahkan sediaan ke dalam gelas ukur dan mengukur volume
C. Memindahkan ke dalam *beaker glass* dan mengukur volume
D. Menyinari sediaan akhir dengan latar belakang warna putih dan hitam
E. Menguji larutan dengan pH meter
- 9) Berikut ini merupakan syarat uji partikulat pada sediaan injeksi volume kecil:
A. Jumlah partikel /mL > 10 μm negatif
B. Jumlah partikel /mL > 25 μm negatif
C. Jumlah partikel /mL > 35 μm negative

- D. Jumlah partikel /mL > 40 μ m negatif
- E. Jumlah partikel /mL > 50 μ m negatif

10) Bila dalam pengujian kebocoran wadah, hanya terdapat satu wadah yang mengalami kebocoran dari keempat botol yang diuji, maka kesimpulan hasil pengujian adalah:

- A. Lulus uji
- B. Tidak lulus uji
- C. Harus dilakukan pengujian ulang
- D. Dilakukan pengujian sebanyak 2x sampel awal
- E. Dilakukan pengujian sebanyak 4x sampel awal

Kunci Jawaban Tes

Tes 1

- 1) D
- 2) C
- 3) D
- 4) D
- 5) E

Tes 2

- 1) C
- 2) B
- 3) B
- 4) C
- 5) A

Tes 3

- 1) A
- 2) C
- 3) B
- 4) C
- 5) E

Tes 4

- 1) D
- 2) D
- 3) C
- 4) A
- 5) E
- 6) E
- 7) B
- 8) B
- 9) E
- 10) B



Glosarium

- BP : British Pharmacope
FI : Farmakope Indonesia
mOsm/L : Mili osmol per liter
BM : Bobot molekul
°C : Derajat Celcius
LAL : *Limulus Amebocyte Lysate*

Daftar Pustaka

- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1978. *Formularium Nasional Edisi Kedua*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Halaman 323.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Halaman 173-174; 519-521; 1044.
- Lachman, Leon.(1993) *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications Volume 2*, 2nd edition, New York: Marcell Dekker Inc. hal: 561
- Lukas, Stefanus. 2006. *Formulasi Steril*. Yogyakarta: Andi Offset. Halaman 61, 81.
- Lund, W. 1994. *The Pharmaceutical Codex 12th Edition*. London: The Pharmaceutical Press. Halaman 101.
- Rowe, Raymond C., Sheskey, Paul J., Quinn, Marian E.. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Edition*. London: The Pharmaceutical Press. Halaman 637-639.
- Sweetman, Sean C., 2009. *Martindale 36th Edition*. London: The Pharmaceutical Press. Halaman 2414.
- Syamsuni .2007. Ilmu Resep. Penerbit Buku Kedokteran EGC : Jakarta
- The Council of The Pharmaceutical Society of Great Britain. *The Pharmaceutical Codex, 12thed, Principles and Practice of Pharmaceutics.*, 1994. London: The Pharmaceutical Press (hal 164)
- The Department of Health, Social Service and Public Safety. *British Pharmacopoeia 2002*. London. Halaman 1889.

MODUL III

PEMBUATAN SEDIAAN OBAT STERIL INJEKSI REKONSTITUSI

PENDAHULUAN

Modul praktikum ini akan memandu Anda untuk membuat sediaan injeksi dalam bentuk larutan rekonstitusi. Sediaan injeksi rekonstitusi pada prinsipnya sama dengan sediaan injeksi larutan, akan tetapi bahan aktif tersedia tidak dalam bentuk larutan, melainkan serbuk, dimana sebelum digunakan serbuk ditambahkan air hingga volume tertentu dan diaduk hingga larut. Perlakuan ini disebut dengan proses rekonstitusi.

Sediaan ini cukup umum dan telah banyak diproduksi dan digunakan khususnya untuk bahan aktif yang tidak stabil dalam air atau hanya stabil dalam air dalam waktu singkat. Dengan demikian, dalam penyimpanannya bahan aktif berada dalam bentuk serbuk kering dan sediaan hanya direkonstitusi ketika akan diberikan kepada pasien untuk meningkatkan stabilitasnya.

Pemahaman dan keterampilan dalam membuat sediaan injeksi rekonstitusi penting dimiliki ketika Anda bekerja di Industri Farmasi dan Instalasi Farmasi Rumah Sakit. Di Industri Farmasi khususnya pada divisi steril dan di IFRS ketika melakukan rekonstitusi sediaan.

Setelah melakukan praktikum ini, Anda diharapkan dapat:

1. Melakukan perhitungan dan penimbangan bahan aktif dan bahan tambahan untuk membuat sediaan injeksi rekonstitusi.
2. Menuliskan perhitungan tonisitas sediaan injeksi rekonstitusi.
3. Menuliskan prosedur pembuatan injeksi rekonstitusi.
4. Melakukan pembuatan injeksi rekonstitusi.
5. Melakukan evaluasi sediaan injeksi rekonstitusi.

Agar kompetensi di atas dapat dicapai dengan baik, materi dalam modul praktikum ini dikemas dalam 4 (empat) kegiatan praktikum sebagai berikut.

Kegiatan Praktikum 1. Pembuatan Sediaan Injeksi Rekonstitusi Natrium Amoksisilin 5%

Kegiatan Praktikum 2. Pembuatan Sediaan Injeksi Rekonstitusi Hidralazin HCl 2,5%

Kegiatan Praktikum 3. Pembuatan Sediaan Injeksi Rekonstitusi Natrium Sefotaksim 1%

Kegiatan Praktikum 4. Evaluasi Sediaan Injeksi Rekonstitusi

Kegiatan Praktikum 1

Pembuatan Sediaan Injeksi Rekonstitusi

Natrium Amoksisilin 5%

Larutan rekonstitusi adalah larutan yang berasal dari serbuk yang dilarutkan terlebih dahulu di dalam air sebagai pelarut sebelum digunakan. Bentuk sediaan rekonstitusi ini terutama digunakan untuk obat yang memiliki stabilitas terbatas di dalam pelarut air seperti golongan antibiotika.

Syarat-syarat larutan untuk direkonstitusi baik sediaan steril maupun non steril adalah:

Campuran serbuk harus homogen agar dosis tetap pada setiap pemberian obat.

Campuran serbuk harus larut secara sempurna di dalam air.

Larutan harus mudah dituang dan memiliki dosis yang tepat, sesuai dan sama.

Produk akhir haruslah memiliki penampilan yang dapat diterima, bau dan rasanya menarik.

I. PREFORMULASI ZAT AKTIF

Amoksisilin Natrium

$C_{16}H_{18}N_3NaO_5S$

BM = 378,4 g/mol

Pemerian	Serbuk berwarna putih atau hampir putih; sangat higroskopis. (<i>Farmakope Indonesia Edisi IV, 1995, hlm. 97</i>)
Kelarutan	Sangat mudah larut dalam air; agak sukar larut dalam alkohol; sangat sukar larut dalam aseton; praktis tidak larut dalam kloroform dan eter. (<i>Farmakope Indonesia Edisi IV, 1995, hlm. 97</i>)
Stabilita Panas Hidrolisis/oksidasi	Disimpan pada suhu rendah larutan amoksisilin natrium yang tidak mengandung dapar paling stabil pada pH 5,8. larutan amoksisilin natrium dalam dapar sitrat paling stabil pada pH 6,5. (<i>The Pharmaceutical CODEX Twelfth Edition, 1994, hlm. 730</i>)
Kesimpulan :	
Bentuk zat aktif yang digunakan :	Garam
Bentuk sediaan :	Serbuk rekonstitusi

Cara sterilisasi sediaan : proses pembuatan dilakukan secara aseptik di bawah LAF; sterilisasi dengan filtrasi membran 0,22 µm
Kemasan : Vial, tertutup baik. (<i>The Pharmaceutical CODEX Twelfth Edition</i> , 1994, hlm. 730)
Penyimpanan : Disimpan dalam wadah kedap udara. (<i>The Pharmaceutical CODEX Twelfth Edition</i> , 1994, hlm. 730)

II. PENDEKATAN FORMULA

No	Bahan	Jumlah	Fungsi / Alasan Penambahan Bahan
1	Amoksisilin Natrium	5 % (b/v)	Zat aktif
2	NaH ₂ PO ₄	0,06435% (b/v)	Dapar
3	Na ₂ HPO ₄	0,61857% (b/v)	
4	Benzil alkohol	0,1 % (v/v)	Pengawet antimikroba
5	Air pro injectio	Ad 100 mL	Pelarut

III. PREFORMULASI EKSIPIEN

1. Natrium Dihidrogen Fosfat

Pemerian	Serbuk kristal putih atau bergranul. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> , 1994, hlm. 659)
Kelarutan	Larut dalam air (1:1); sangat tidak larut dalam etanol 95 %. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> , 1994, hlm. 659)
Stabilita Panas Hidrolisis	Meleleh pada suhu 205 °C dengan dekomposisi. pH 4,1 – 4,5 untuk larutan monohidrat 5% b/v pada suhu 25 °C. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> , 1994, hlm. 659)
Cara Sterilisasi : Dengan oven 170 °C selama 1 jam.	
Inkompatibilitas : Tidak kompatibel dengan senyawa alkalin, karbonat, dan garam kalsium, magnesium dan aluminium. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> , 1994, hlm. 64 – 65)	
Kemasan : Disimpan pada wadah yang kedap udara, sejuk, dan kering. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> , 1994, hlm. 64 – 65)	

2. Dinatrium Hidrogen Fosfat

Pemerian	Serbuk berwarna putih (anhidrat). (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> , 1994, hlm. 656)
Kelarutan	Sangat larut dalam air, terutama dalam air panas dan air mendidih; praktis tidak larut dalam etanol 95 %. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> , 1994, hlm. 657)
Stabilita Panas Hidrolisis	Stabil pH 9,1 untuk larutan anhidrat 1% b/v pada suhu 25 °C. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> , 1994, hlm. 656)
Cara Sterilisasi : Dengan oven 170 °C selama 1 jam.	
Inkompatibilitas : Tidak kompatibel dengan senyawa alkaloid, antipirin, kloral hidrat, Pb asetat, kalsium glukonat, pirogalol, ciprofloksasin, resorsinol. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> , 1994, hlm. 657)	
Kemasan : Disimpan pada wadah yang kedap udara, sejuk, dan kering. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> , 1994, hlm. 657)	

3. Benzil Alkohol

Pemerian	Larutan jernih, tidak berwarna; bau aromatik lemah; rasa membakar tajam . (<i>The Pharmaceutical CODEX Twelfth Edition</i> , 1994, hlm. 641)
Kelarutan	Larut dalam air (1:25 pada suhu 25 °C dan 1:14 pada 90 °C); larut dalam etanol, kloroform, dan eter. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> , 1994, hlm. 642)
Stabilita Panas Hidrolisis Cahaya	Harus disimpan dalam tempat yang sejuk; mendidih pada suhu 206 °C tanpa penguraian . Stabil pada pH 7 – 9 (larutan 5% b/v). Harus terlindung dari cahaya. (<i>Farmakope Indonesia Edisi IV</i> , 1995, hlm. 71)
Cara Sterilisasi : Dengan menggunakan autoklaf pada suhu 121 °C selama 15 menit.	
Inkompatibilitas : Tidak kompatibel dengan oksidator, asam kuat, dan metilselulosa. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> , 1994, hlm. 64 – 65)	
Kemasan : Disimpan pada wadah yang kedap udara, sejuk, kering, dan terlindung dari cahaya. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> , 1994, hlm. 64 – 65)	

4. Aqua pro injection

Pemerian	Air untuk injeksi yang disterilisasi dan dikemas dengan cara yang sesuai, tidak mengandung bahan antimikroba atau bahan tambahan lainnya. Cairan jernih, tidak berwarna, tidak berbau (<i>Farmakope Indonesia Edisi IV, 1995, hlm 112 – 113</i>).
Kelarutan	Bercampur dengan banyak pelarut polar.
Stabilita Panas Hidrolisis Cahaya	Tahan panas hingga suhu 804 °C. pH 6,7 – 7,3 pada larutan jenuh. Harus terlindung dari cahaya.
Kesimpulan	Air dapat bereaksi dengan obat atau excipien lain yang dapat terhidrolisis. Air dapat bereaksi dengan logam-logam alkali dan secara cepat dengan logam-logam alkali tanah dan oksidanya, seperti kalium oksida dan magnesium oksida. Air juga bereaksi dengan garam-garam anhidrat untuk membentuk hidrat dengan berbagai komposisi, dengan material organik tertentu. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients p 802 – 806</i>)
Cara sterilisasi	Dengan menggunakan autoklaf pada suhu 121 °C selama 15 menit.
Kemasan	Disimpan pada wadah yang kering dan tertutup.

IV. PENIMBANGAN BAHAN

Jumlah larutan pembawa yang dibuat : 6 ampul @ 10 mL

Volume terpindahkan tiap botol : 0,5 mL (*Farmakope Indonesia edisi IV, 1995, hal.1044*)

Total larutan pembawa : 100 mL

6 ampul x 10 mL = 60 mL

Volume terpindahkan 6 x 0,5 mL = 3 mL

Untuk penimbangan komponen serbuk rekonstitusi dalam 60 mL larutan pembawa (6 ampul x 10 mL), massa zat aktif dan dapar fosfat masing-masing ditambah 10% dari massa yang dibutuhkan.

No	Nama Bahan	Jumlah yang Ditimbang
1	Amoksisilin natrium	3,3 g
2	NaH ₂ PO ₄	0,03861 g
3	Na ₂ HPO ₄	0,37114 g
4	Benzil alkohol	0,1 mL
5	Aqua pro injectio	Ad 100 mL

V. PERSIAPAN ALAT/WADAH/BAHAN

1. Alat

No	Nama Alat	Jumlah	Cara Sterilisasi (lengkap)
1	Gelas kimia 250 mL	3	Oven pada suhu 170 °C selama 1 jam
2	Batang pengaduk	1	
3	Spatel	3	
4	Kaca arloji	3	
5	Pipet tetes	1	
6	Corong	1	
7	Pinset	1	
8	Gelas ukur 50 mL	1	Autoklaf pada suhu 121 °C selama 15 menit
9	Karet pipet tetes	1	Direndam dalam etanol 70 % selama 1 malam Untuk penyaring (membrane filter) dan tissue dilakukan sterilisasi dengan menggunakan oven
10	Buret	1	
11	Jarum buret	1	
12	Penyaring 0,22 µM	2	
13	Tissue/serbet	Secukupnya	

2. Wadah

No	Nama Alat	Jumlah	Cara Sterilisasi (lengkap)
1	Vial	6	Oven 170 °C selama 1 jam
2	Ampul	6	Direndam dalam etanol 70 % selama 1 malam
3	Tutup vial	6	

3. Bahan

No	Nama Bahan	Cara Sterilisasi
1	Amoksisilin natrium	Sterilisasi sediaan dengan radiasi (sterilisasi cara dingin)
2	NaH ₂ PO ₄	Oven pada suhu 170 °C selama 1 jam
3	Na ₂ HPO ₄	
4	Benzil alkohol	Autoklaf pada suhu 121 °C selama 15 menit
5	Aqua pro injection	

VI. PROSEDUR PEMBUATAN

Ruang Pengerjaan	Prosedur
<i>Grey area</i> (Ruang Sterilisasi)	<p>Pembuatan aqua pro injectio steril dengan cara aquades sebanyak 150 mL disterilkan dengan autoklaf 121 °C selama 15 menit.</p> <p>Gelas kimia yang akan digunakan ditara terlebih dahulu sesuai dengan volume yang dibutuhkan.</p> <p>Semua alat dan wadah yang telah dicuci bersih disterilisasi menurut prosedur yang sesuai.</p>
<i>Grey area</i> (Ruang Penimbangan)	Amoksisilin natrium ditimbang sebanyak 3,3 g di atas kaca arloji steril.
	NaH ₂ PO ₄ sebanyak 0,0351 g ditimbang di atas kaca arloji steril.
	Na ₂ HPO ₄ sebanyak 0,37114 g ditimbang di atas kaca arloji steril.
	Benzil alkohol sebanyak 0,1 mL diambil dan dimasukkan ke dalam cawan penguap.
	Aqua p.i sebanyak 100 mL diambil dan dimasukkan ke dalam gelas kimia 250 mL steril yang sudah ditara.
<i>White area grade A background B</i> (LAF)	Amoksisilin natrium digerus dalam mortar sampai halus.
	Ke dalam serbuk amoksisilin natrium, ditambahkan dapar fosfat lalu diaduk secara homogen.
	Serbuk yang berisi zat aktif dan dapar tersebut ditimbang sebanyak jumlah zat aktif dan dapar per vial yaitu 0,6 g ke dalam masing-masing vial.
	Vial ditutup sementara dengan menggunakan aluminium foil.
<i>White area grade A background B</i> (Ruang Pencampuran)	Benzil alkohol dilarutkan dengan air sedikit demi sedikit sampai volumenya mencapai 100 mL dalam gelas kimia 250 mL (hingga mencapai tanda).
	Larutan diaduk dengan menggunakan batang pengaduk hingga tercampur secara merata.
	Larutan disaring dengan membran filter 0,22 µm ke dalam gelas kimia 250 mL steril sebanyak dua kali.
	Buret steril dibilas dengan aqua p.i hingga tidak ada sisa alkohol, kemudian buret dibilas dengan larutan pembawa secukupnya.
	Larutan dimasukkan ke dalam buret steril, bagian atas buret ditutup dengan <i>aluminium foil</i> .

Ruang Pengerjaan	Prosedur
	Dua tetes pertama larutan dibuang untuk menghindari masuknya alkohol ke dalam ampul.
	Isi 6 ampul 10 mL dengan 10,5 mL larutan, tutup ujung ampul dengan <i>aluminium foil</i> .
Grey area (Ruang Penutupan)	Ampul dan vial ditutup.
Grey area (Ruang Sterilisasi)	Sterilisasi akhir pelarut dilakukan dengan autoklaf 121 °C selama 15 menit, ampul diletakkan terbalik dalam gelas kimia yang telah dialasi kapas.
Grey area (Ruang Penimbangan)	Dilakukan evaluasi sediaan.
	Sediaan diberi etiket, dikemas dalam wadah sekunder yang dilengkapi dengan brosur informasi obat yang sesuai.

RINGKASAN

Pembuatan sediaan injeksi rekonstitusi ini berbeda dengan injeksi volume kecil dalam bentuk larutan karena dalam proses pembuatannya dilakukan secara kering dalam bentuk serbuk. Titik kritis sediaan yaitu campuran serbuk harus dalam keadaan homogen agar dosis tetap pada tiap botol wadah sediaan. Pada prinsipnya pelaksanaan pembuatan sediaan terdiri dari:

- 1) Preformulasi zat aktif
- 2) Perhitungan tonisitas sediaan
- 3) Pendekatan Formula
- 4) Preformulasi bahan tambahan (ekspien)
- 5) Persiapan alat/wadah/bahan
- 6) Penimbangan bahan
- 7) Prosedur pembuatan

TES 1

Pilihlah satu jawaban yang paling tepat!

- 1) Berikut ini adalah syarat sediaan injeksi rekonstitusi, yaitu:
 - A. Dosis homogen
 - B. Seluruh bahan tambahan terlarut dalam pelarut rekons
 - C. Diinjeksikan secara bolus
 - D. Digunakan dalam waktu 1 bulan
 - E. Harus dilakukan proses depirogenasi

- 2) Mengapa sediaan injeksi rekonstitusi ini dibuat dengan teknik aseptik?
- Karena bahan aktif memiliki stabilitas tinggi pada pemanasan
 - Karena tidak ada data yang mendukung
 - Karena bahan aktif memiliki stabilitas yang rendah terhadap pemanasan
 - Karena pH sediaan berada pada rentang sempit
 - Untuk sediaan rekonstitusi seluruh sediaan tidak dapat disterilisasi
- 3) Apa yang dimaksud dengan *freeze dry*?
- Proses pengeringan cara panas, dengan menggunakan suhu tinggi, melalui proses penguapan
 - Proses pengeringan cara panas, dengan menggunakan suhu panas, melalui proses sublimasi
 - Proses pengeringan cara dingin, dengan menggunakan suhu rendah, melalui proses penguapan
 - Proses pengeringan cara dingin, dengan menggunakan suhu rendah, melalui proses sublimasi
 - Proses sterilisasi sediaan yang tidak tahan panas
- 4) Bagaimana menjaga sterilitas sediaan setelah dilakukan rekonstitusi?
- Rekonstitusi dilakukan di ruang bersih *grey area*
 - Rekonstitusi dilakukan dengan spuit injeksi steril tanpa membuka tutup botol
 - Rekonstitusi dilakukan tepat di depan pasien dimana obat akan diberikan pada pasien
 - Dilakukan sterilisasi setelah rekonstitusi
 - Dilakukan rekonstitusi sehari sebelum pemberian pada pasien
- 5) Apakah perbedaan prinsip pembuatan antara sterilisasi akhir dan tanpa sterilisasi akhir?
- Di awal proses bahan yang telah ditimbang dilakukan sterilisasi terlebih dahulu untuk mengurangi bioburden, untuk sediaan yang tidak disterilisasi akhir
 - Di awal proses bahan yang telah ditimbang dilakukan sterilisasi terlebih dahulu untuk mengurangi bioburden, untuk sediaan yang disterilisasi akhir
 - Di akhir proses bahan yang telah ditimbang dilakukan sterilisasi terlebih dahulu untuk mengurangi bioburden, untuk sediaan yang tidak disterilisasi akhir
 - Di akhir proses bahan yang telah ditimbang dilakukan sterilisasi terlebih dahulu untuk mengurangi bioburden, untuk sediaan yang tidak disterilisasi akhir
 - Dilakukan sterilisasi di awal dan akhir proses

Kegiatan Praktikum 2 Pembuatan Sediaan Injeksi Rekonstitusi Hidralazin HCl 2,5%

Pada praktikum kedua ini, Anda akan dipandu untuk melakukan pembuatan sediaan injeksi rekonstitusi dengan bahan aktif Hidralazin HCl 2,5%. Pada pembuatan jurnal, Anda akan diajak untuk mengisi beberapa persiapan yang harus dilakukan sebelum melakukan pembuatan sediaan, misalnya menghitung tonisitas, penimbangan bahan dan prosedur pembuatan. Dengan demikian akan lebih mudah bila Anda melakukan praktikum sebelumnya dengan baik agar mendapatkan gambaran utuh bagaimana pembuatan sediaan injeksi rekonstitusi.

HIDRALAZIN HCL

Hidralazin HCl	
Pemerian	Serbuk hablur putih hingga hampir putih, tidak berbau.
Kelarutan	Larut dalam air (1 gram dalam 10-30 mL air) (FI IV, hlm.432)
Stabilita	
Panas	Melebur pada suhu lebih kurang 275°C disertai peruraian. (FI IV, hlm. 432)
Hidrolisis	Dapat terhidrolisis, menghasilkan ftalazin dan produk tidak teridentifikasi lainnya.
Cahaya	Dekomposisi meningkat pada pemaparan terhadap cahaya, oksigen, dan peningkatan pH. (TPC, hlm. 898)
pH	Larutannya paling stabil pada pH 3,5. Hidrolisis meningkat seiring dengan peningkatan pH. (TPC, hlm.898)
Kesimpulan :	
Bentuk zat aktif yang digunakan :	
Bentuk sediaan :	
Cara sterilisasi sediaan:	
Kemasan: vial coklat (serbuk), ampul bening (<i>aqua pro injectione</i>)	

a. Preformulasi Eksipien

Benzalkonium klorida

Pemerian (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th ed.</i> , hlm. 56-57)
Kelarutan
Stabilita Panas Hidrolisis Cahaya (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients 5th ed.</i> , 2006, hlm 62)
Kesimpulan :	
Cara sterilisasi : (<i>The Pharmaceutical Codex</i> , 1994, hlm 164)	
Kemasan : (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients 5th ed.</i> , 2006, hlm 62)	

Natrium klorida

Pemerian
Kelarutan
Stabilita Panas Hidrolisis Cahaya pH
Kesimpulan :	
Cara sterilisasi : (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients 5th ed.</i> , 2006, hal 671)	
Kemasan : Disimpan dalam wadah yang tertutup rapat.	

Aqua pro injection

Pemerian (Farmakope Indonesia ed. IV, 1995, hlm 112-113).
Kelarutan
Stabilitas
Fungsi
Inkompatibilitas:	
(Handbook of Pharmaceutical Excipients 5 th ed., 2006 hlm. 804)	

I. FORMULASI DAN PROSEDUR PEMBUATAN

Formulasi

No	Bahan	Jumlah (%)	Fungsi / alasan penambahan bahan
1	Hidralazin HCl	2
2	Benzalkonium klorida	0,01
3	NaCl
4	Aqua p.i.	Ad 100 mL

Perhitungan Tonisitas Metode ekivalensi NaCl Perhitungan (per 100 mL sediaan)

Zat	E	Massa(gram)	Tonisitas
Hidralazin HCl	$E = \frac{17 \cdot Lis}{BM} = \frac{17 \times \dots}{196,64} = \dots$	2
Benzalkonium klorida	0,18	0,01
Total		 (a)

Jumlah NaCl yang harus ditambahkan agar isotonis = 0,9% –% (a) = %

Jadi, massa NaCl yang diperlukan adalahgram

Penimbangan (dibuat 50 mL)

No	Bahan	Jumlah (dalam 50 mL)
1	Hidralazin HCl	1 gram
2	Benzalkonium klorida	5 mg
3	NaCl mg
4	Aqua p.i.	Ad 50 mL

Prosedur Pembuatan

RUANG	PROSEDUR
<i>Grey area</i> (Ruang Sterilisasi)	Semua alat dan wadah disterilasi dengan cara masing-masing dan setelah disterilisasi, semua alat dan wadah dimasukkan ke dalam <i>white area</i> melalui <i>transfer box</i> .
<i>Grey area</i> (Ruang penimbangan)	Hidralazin HCl ditimbang sebanyak g sebanyak dengan kaca arloji steril Benzalkonium klorida ditimbang sebanyakmg dengan kaca arloji steril Natrium klorida ditimbangmg dengan kaca arloji steril
<i>Grey area</i> (Ruang Sterilisasi)	Hidralazin HCl dan NaCl yang telah ditimbang dipreseterilisasi denganpada suhu °C selama
<i>White area</i> <i>Grade A</i> <i>background B</i> (LAF)	Hidralazin HCl digerus dan dimasukkan ke dalam vial untuk serbuk ditimbang masing-masing gram (5 vial). Natrium klorida digerus dan dimasukkan ke dalam vial yang telah berisi hidralazin HCl dan ditimbang masing-masingmg (5 vial). Vial kemudian ditutup dengan aluminium <i>cap</i> di ruang penutupan. Larutan benzalkonium klorida diukur volumenya . Larutan yang diperoleh kemudian ditambahkan <i>aqua pro injectione</i> hingga volumenya mencapai 40 mL dan diaduk dengan batang pengaduk hingga larutan homogen. Selanjutnya, dilakukan pengecekan pH pada larutan tersebut. Tidak ada pH target untuk sediaan. Larutan tersebut kemudian disaring dengan menggunakan membran filter ukuran µm. Setelah filtrasi dengan membran filter 0,45 dilanjutkan dengan filtrasi menggunakan membran filter ukuran µm Setelah penyaringan, dilakukan pengisian larutan pelarut ke dalam wadah vial . Vial berisi pelarut kemudian ditutup dan kemudian ditransfer ke <i>grey area</i> untuk disterilisasi akhir menggunakan pada suhu°C selama

RUANG	PROSEDUR
Grey area (Ruang Sterilisasi)	Dilakukan sterilisasi akhir pada ampul pelarut dengan dengan suhu °C selama
Grey area (ruang evaluasi)	Dilakukan evaluasi pada sediaan yang telah diberi etiket dan dikemas Evaluasi dilakukan dengan prosedur yang sesuai.

RINGKASAN

Dalam praktikum ini, telah dilakukan pembuatan sediaan injeksi rekonstitusi dengan bahan aktif Hidralazin HCl 2,5%. Proses persiapan hingga pembuatan sediaan yang telah dilakukan antara lain:

1. Preformulasi zat aktif
2. Perhitungan tonisitas sediaan
3. Pendekatan formula
4. Preformulasi bahan tambahan (eksipien)
5. Persiapan alat/wadah/bahan
6. Penimbangan bahan
7. Prosedur pembuatan

Berbeda dengan sediaan sebelumnya, sifat bahan aktif stabil pada pemanasan, hingga terjadi peruraian pada suhu 275°C. Pencampuran tidak dilakukan dalam bentuk larutan, tapi dalam bentuk serbuk. Dengan demikian yang menjadi titik kritis pembuatan sediaan adalah homogenitas campuran bahan aktif dan bahan tambahan.

TES2

Pilihlah satu jawaban yang paling tepat!

- 1) Bahan aktif Hidralazin HCl mudah larut dalam air, terhidrolisis menghasilkan ftalazin dan produk lain, maka bentuk sediaan terpilih adalah:
 - A. Larutan
 - B. Larutan rekonstitusi
 - C. Suspensi
 - D. Emulsi
 - E. Suspensi rekonstitusi

- 2) Apakah yang dimaksud dengan nilai E dari suatu bahan?
 - A. Ekuivalensi dengan NaCl
 - B. Ekuivalensi terhadap NaOH
 - C. Kesetaraan bahan dengan plasma darah

- D. Potensi bahan untuk menyebabkan hemolisis
 - E. Petunjuk untuk menentukan sterilisasi bahan
- 3) Dalam pembuatan sediaan rekonstitusi dengan cara pencampuran cara kering, sterilisasi akhir yang tepat untuk bahan yang tahan akan pemanasan adalah:
- A. Autoklaf
 - B. Oven
 - C. Filtrasi
 - D. Radiasi
 - E. Aseptik
- 4) Bila nilai E bahan tidak diketahui, maka perhitungan tonisitas dilakukan dengan metode:
- A. Aseptik
 - B. L_{iso}
 - C. Titik didih
 - D. Metode kimia
 - E. Metode radiasi

Kegiatan Praktikum 3 Pembuatan Sediaan Injeksi Rekonstitusi Natrium Sefotaksim 1%

Dalam praktikum ini Anda akan mempraktekkan pembuatan sediaan injeksi rekonstitusi Natrium Sefotaksim 1%. Dalam praktikum ketiga ini, Anda diminta secara mandiri untuk mengerjakan jurnal praktikum. Hal ini akan mudah dilakukan apabila jurnal pada kegiatan praktikum 1 dan 2 telah Anda pelajari dengan baik.

I. PREFORMULASI ZAT AKTIF

Natrium Sefotaksim

Pemerian	Serbuk putih atau hampir kuning, higroskopis, tidak berbau (<i>The Pharmaceutical Codex, 1994, hlm. 777</i>)
Kelarutan	Mudah larut dalam air dengan perbandingan 1 : 10 (<i>British Pharmacopoeia, 2002, hlm. 356-357</i>)
Stabilita Panas	Disimpan ditempat yang memiliki temperatur yang tidak lebih dari 30°C (<i>British Pharmacopoeia, 2002, hlm. 356-357</i>)
Hidrolisis	Dapat terhidrolisis dalam air. Stabil pada pH 5-7,5 (<i>The Pharmaceutical Codex, 1994, hlm 778</i>)
Cahaya	Dapat terdegradasi jika ada cahaya.
Kesimpulan :	
(<i>British Pharmacopoeia, 2002, hlm 356-357</i>),	
Bentuk zat aktif yang digunakan :	
(<i>The Pharmaceutical Codex, 1994, hlm 777</i>)	
Bentuk sediaan :	
Cara sterilisasi :	
Kemasan : disimpan dalam wadah tertutup rapat dan <i>temper-proof container</i> atau vial dan ampul tahan cahaya yang tertutup rapat.	

II. PERMASALAHAN DAN PENYELESAIAN MASALAH

Kelarutan sefotaksimdi pelarut air

Digunakan bentukyaitu natrium sefotaksim.

Natrium sefotaksimterhidrolisis

Dibuat sediaan injeksi rekonstitusi untuk meminimalkan kontak dengan pelarut.

Digunakan pembawa aqua pro injection

Dilakukan penambahan pengawet pada larutan pengencer.

Natrium sefotaksim dan benzalkonium klorida tidak stabil jika terpapar cahaya.

Digunakan wadah sediaan yang tidak transparan, seperti plastik warna opaque. Dapat pula digunakan botol warna coklat dan pengerjaan sediaan dilakukan dibawah lampu natrium.

Benzalkonium klorida merupakan bahan yang higroskopis.

Wadah sediaan ditutup rapat setelah digunakan, karena volume sediaan akan bertambah jika sediaan terpapar udara.

III. PREFORMULASI EKSIPIEN

Benzalkonium klorida (Handbook of Pharmaceutical Excipients 5th, hlm 61-63)

(C₂₇H₄₂ClNO₂); BM 448,10

Pemerian (Handbook of Pharmaceutical Excipients 5 th , hlm. 61)
Kelarutan (Handbook of Pharmaceutical Excipients 5 th , 62)
Stabilita Panas (Handbook of Pharmaceutical Excipients 5 th , hlm 62)
Cahaya (Handbook of Pharmaceutical Excipients 5 th , hlm 62)
Kesimpulan :	
Cara sterilisasi : dengan pada suhu °C selama	
Kemasan : dalam wadah tertutup rapat, terhindar dari cahaya	

Natrium dihidrogen fosfat (Handbook of Pharmaceutical Excipients 5th ed., hlm 696)

Pemerian (Handbook of Pharmaceutical Excipients 5 th , hlm 696)
Kelarutan (Handbook of Pharmaceutical Excipients 5 th , hlm 696)
Stabilita Panas (Handbook of Pharmaceutical Excipients 5 th , hlm 696)
Kesimpulan :	
Cara sterilisasi : dengan pada suhu °C selama	
Kemasan :	(Handbook of Pharmaceutical Excipients 5 th , hlm 696)

Dinatrium hidrogen fosfat (Handbook of Pharmaceutical Exipients 5th 693)

Pemerian (Handbook of Pharmaceutical Exipients 5 th hlm 693)
Kelarutan (Handbook of Pharmaceutical Exipients 5 th hlm 694)
Stabilita Panas (Handbook of Pharmaceutical Exipients 5 th , hlm 694)
Cahaya
Kesimpulan :	
Cara sterilisasi :	
Kemasan : (Handbook of Pharmaceutical Exipients 5 th , hlm 694)	

NaCl (Handbook of Pharmaceutical Exipients 6th: 637 – 639)

(BM: 58.5)

Pemerian
Kelarutan
Stabilitas Panas
Hidrolisis
Cahaya
Inkompatibilitas
Cara sterilisasi:	
Kemasan:	



Aqua pro injection (Farmakope Indonesia IV, hlm . 112)

Pemerian
Kelarutan
Stabilita	
Panas
Hidrolisis
Cahaya
Kesimpulan :
Cara sterilisasi :
Kemasan :

IV. FORMULA YANG DIUSULKAN

Untuk 10 vial. Tiap vial memiliki volume 10 mL.

No	Bahan	Jumlah	Fungsi / alasan penambahan bahan
1	Natrium Sefataksim	1,0%
3	Na ₂ HPO ₄ .H ₂ O	0,1401%
4	NaH ₂ PO ₄ .2H ₂ O	0,1336%
5	Natrium Klorida	0,6554%
6	Benzalkonium Klorida	0,01%
7	<i>Aqua pro Injection</i>	Ad 100 mL

V. PERHITUNGAN DAPAR DAN TONISITAS

Perhitungan Dapar

Jenis dapar/kombinasi	Fosfat
Target pH	7,0
Kapasitas dapar	0,01

Perhitungan :

$$pH = pKa_2 + \log \frac{c_g}{c_a}$$

$$7,0 = 7,09 + \log \frac{c_g}{c_a}$$

$$\log \frac{c_g}{c_a} = -0,09$$

$$\frac{c_g}{c_a} = 0,8128$$

$$c_g = 0,8128 c_a$$

$$\beta = 2,303 \times c_{total} \times \frac{K_a \times H^+}{(K_a + H^+)^2}$$

$$0,01 = 2,303 \times (c_a + c_g) \times \frac{(10^{-7,09} \times 10^{-7,0})}{(10^{-7,09} + 10^{-7,0})^2}$$

$$0,01 = 2,303 \times (c_a + c_g) \times 0,2473$$

$$0,01 = (c_a + 0,8128 c_a) \times 0,5696$$

$$0,0175 = 1,8128 c_a$$

$$c_a = 9,684 \times 10^{-3} M$$

$$c_g = 7,817 \times 10^{-3} M$$

Massa $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$ yang diperlukan

$$= c_a \times V \times Mr$$

$$= 9,684 \times 10^{-3} \times 0,1 \times 137,99$$

$$= 0,1336 \text{ gram}$$

$$= 133,6 \text{ mg}$$

Massa $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$ yang diperlukan

$$= c_g \times V \times Mr$$

$$= 0,0078 \times 0,1 \times 177,98$$

$$= 0,140095 \text{ gram}$$

$$= 140,1 \text{ mg}$$

Perhitungan Tonisitas

Metode: Ekuivalensi NaCl

Perhitungan untuk 100 mL:

Zat	E	Massa (g)	%	Ekivalen (% x E)
Natrium Sefotaksim ($L_{iso} = 3,4$)	$E = 17 \times \frac{3,4}{477,5}$	1,0	1
Benzalkonium Klorida (<i>Farmakope Indonesia edisi 4, hlm 1239</i>) (<i>Farmakope Indonesia edisi 4, hlm 1239</i>)	0,01	0,01
Dapar Fosfat (<i>Farmakope Indonesia edisi 4, hlm 1251</i>) (<i>Farmakope Indonesia edisi 4, hlm 1251</i>)	0,1336	0,1336
Dapar Fosfat	0,1401	0,1401

Zat	E	Massa (g)	%	Ekivalen (% x E)
Na ₂ HPO ₄ · 2H ₂ O	(Farmakope Indonesia edisi 4, hlm 1251)			
Total		1,2837	1,2837

Jumlah NaCl 0,9% yang diperlukan untuk 100 mL sediaan

= 0,9% - %

=%

VI. PERSIAPAN ALAT/WADAH/BAHAN

a. Alat

No	Nama alat	Jumlah	Cara sterilisasi (lengkap)
1	Kaca arloji	5 buah
2	Gelas ukur 25 mL	1 buah
3	Batang pengaduk	5 buah
4	Pipet tetes	4 buah
5	Karet pipet tetes	4 buah
6	Gelas kimia 25 mL	1 buah
7	Gelas kimia 50 mL	1 buah
8	Gelas kimia 100 mL	1 buah
9	Gelas kimia 250 mL	1 buah
10	Penyaring membran 0,22 µm	1 lembar
11	Penyaring membran 0,45 µm	1 lembar
12	Spatula	4 buah
13	Siring	1 buah
14	<i>Siring holder</i>	1 buah
15	Mortar	1 buah

b. Wadah

No	Nama alat	Jumlah	Cara sterilisasi (lengkap)
1	Vial coklat 10 mL	6
2	Tutup karet vial	7
3	Vial 100 mL	1
4	Tutup vial besi	6

c. Bahan (hanya untuk cara aseptik)

No	Nama bahan	Jumlah	Cara Sterilisasi (lengkap)
1	Natrium Sefotaksim	1000 mg
2	Benzalkonium Klorida	10 mg
4	Natrium Dihidrogen Fosfat Hidrat	133,6 mg	
5	Natrium Hidrogen Fosfat Dihidrat	140,1 mg	
6	Natrium Klorida	655,4 mg	
7	<i>Aqua for injection</i>	Ad 100 mL	

VII. PENIMBANGAN BAHAN

Jumlah Sediaan yang dibuat : 6 vial @ 10,5 = 63,0 mL. Dibuat 100 mL.

No	Nama bahan	Jumlah yang ditimbang
1	Natrium Sefotaksim
2	Benzalkonium Klorida
3	Natrium Dihidrogen Fosfat Hidrat
4	Dinatrium Hidrogen Fosfat Dihidrat
5	Natrium Klorida
6	<i>Aqua for injection</i>	Ad 100 mL

Prosedur Pembuatan

RUANG	PROSEDUR
<i>Grey Area</i> (Ruang Penimbangan)	
<i>Grey Area</i> (Ruang.....)	
<i>Grey Area</i> (Ruang.....)	
Kelas A (<i>White Area</i>). Pembuatan diluen	
Kelas A (<i>White Area</i>) Pembuatan Serbuk Rekonstitusi	
<i>Grey area</i> (Ruang penutupan)	
<i>Grey area</i> (Ruang evaluasi)	

RINGKASAN

Dalam praktikum ini, telah dilakukan pembuatan sediaan injeksi rekonstitusi Natrium Sefotaksim. Proses persiapan hingga pembuatan sediaan yang telah dilakukan antara lain:

- 1) Preformulasi zat aktif
- 2) Perhitungan tonisitas dan osmolaritas sediaan
- 3) Pendekatan formula

- 4) Preformulasi bahan tambahan (ekspien)
- 5) Persiapan alat/wadah/bahan
- 6) Penimbangan bahan
- 7) Prosedur pembuatan

TES3

Pilihlah satu jawaban yang paling tepat!

- 1) Dalam perhitungan tonisitas menggunakan metode Liso, diketahui nilai Liso dari Natrium Sefotaksim adalah 3,4, menunjukkan bahwa bahan merupakan:
 - A. Non elektrolit
 - B. Elektrolit lemah
 - C. Elektrolit divalent-divalen
 - D. Elektrolit univalent-univalen
 - E. Elektrolit univalent-divalen

- 2) Apakah fungsi benzalkonium klorida dalam sediaan?
 - A. Pengawet
 - B. Peng-*adjust* pH
 - C. Peningkat tonisitas
 - D. Pembawa
 - E. Peningkat kelarutan

- 3) Apakah fungsi Dinatrium hidrogen fosfat dalam sediaan?
 - A. Pengawet
 - B. Peng-*adjust* pH
 - C. Peningkat tonisitas
 - D. Pembawa
 - E. Peningkat kelarutan

- 4) Bila bahan aktif tidak stabil terhadap panas, maka sterilisasi sediaan ini akan dilakukan dengan metode:
 - A. Metode panas lembab
 - B. Metode panas kering
 - C. Metode kimia
 - D. Metode radiasi
 - E. Metode filtrasi

Kegiatan Praktikum 4

Evaluasi Sediaan Injeksi Rekonstitusi Steril

Evaluasi sediaan dilakukan setelah sediaan disterilkan dan sebelum wadah dipasang etiket dan dikemas. Evaluasi sediaan injeksi steril ini hampir sama dengan sediaan infus yang telah dijelaskan di Modul 2 sebelumnya.

EVALUASI FISIKA

1. Penetapan pH <1071> (FI IV, 1039-1040)
2. Bahan Partikulat dalam Injeksi <751> (FI ed IV, 981-984)
3. Penetapan Volume Injeksi Dalam Wadah <1131> (FI ed. IV, 1044)
4. Keseragaman Sediaan <911> (FI IV, 999-1001)
5. Uji Kebocoran (Goeswin Agus, Larutan Parenteral, 191)
6. Uji Kejernihan dan Warna (Goeswin Agus, Larutan Parenteral, 201) (**ini berbeda dengan uji kejernihan di FI IV, hal. 998**)
7. Uji waktu rekonstitusi

EVALUASI KIMIA

1. Uji Identifikasi (Sesuai dengan monografi sediaan masing-masing)
2. Penetapan Kadar (Sesuai dengan monografi sediaan masing-masing).

EVALUASI BIOLOGI

1. Uji Efektivitas Pengawet Antimikroba (untuk yang mengandung pengawet) <61> (FI IV, 854-855)
2. Uji Sterilitas <71> (FI IV, 855-863, Suplemen FI IV, 1512-1515)
3. Uji Endotoksin Bakteri <201> (FI IV, 905-907, Suplemen FI IV, 1527-1528)
4. Uji Pirogen (Untuk volume > 10 ml) <231> (FI IV, 908-909)
5. Uji Kandungan Antimikroba (untuk yang mengandung pengawet) <441> (FI ed. IV, Hlm. 939-942)
6. Penetapan Potensi Antibiotik Secara Mikrobiologi (Untuk zat aktif antibiotik) <131> (FI IV, 891-899)

Hasil Praktikum

Berdasarkan pustaka yang telah dituliskan untuk masing-masing evaluasi, lakukan evaluasi untuk ketiga sediaan injeksi yang telah dibuat dan tuliskan hasilnya pada tabel berikut ini:

Tabel 1
Hasil Evaluasi Sediaan Injeksi

No	Jenis Evaluasi	Prinsip Evaluasi	Jumlah Sampel	Hasil Pengamatan	Syarat
1	Uji kebocoran	Wadah diletakkan dengan posisi terbalik.	4	Tidak satu ampul pun bocor.
2	Volume terpindahkan (Farmakope Indonesia IV, 1089)	Sediaan dipindahkan dari ampul ke dalam gelas ukur dan dilakukan pengamatan volume yang terpindahkan.	4	Rata-rata tidak kurang dari 100% dan tidak satupun kurang dari 95%.
3	Uji partikulat (Farmakope Indonesia IV, 982-985)	Memerlukan sistem elektronik penghitung partikel pengotor cairan yang dilengkapi dengan alat untuk memasukkan contoh yang sesuai.	4	Jumlah partikel/mL: >50 m: negatif ≥25 m: <1000 >10 m: <10000
4	Uji kejernihan larutan (Farmakope Indonesia IV, 998)	Wadah sediaan akhir disinari dari samping dengan latar belakang warna hitam untuk melihat partikel berwarna putih dan latar belakang putih untuk melihat partikel berwarna.	4	Tidak ditemukan adanya serat atau pengotor.
5	Uji pH sediaan (Farmakope Indonesia IV, 1039)	Dengan pH meter.	4	
6	Uji sterilitas (Farmakope Indonesia IV, 855-863)	Sediaan diinokulasi pada medium agar dan diamati pertumbuhan mikroba setelah inkubasi beberapa hari.	4	Steril, tidak ada pertumbuhan mikroba.

No	Jenis Evaluasi	Prinsip Evaluasi	Jumlah Sampel	Hasil Pengamatan	Syarat
7	Uji waktu rekonstitusi	Sediaan diisi aqua destilata hingga tanda diukur waktu yang dibutuhkan serbuk melarut			

Laporan Hasil Praktikum

Format penilaian di atas dapat digunakan baik oleh mahasiswa sebagai panduan praktikum, maupun oleh instruktur sebagai pedoman praktikum dalam persiapan pembuatan sediaan obat steril. Instruktur akan mengumpulkan hasil penilaian praktikum mahasiswa yang dinyatakan lulus.

LATIHAN

Untuk memperdalam pemahaman Anda mengenai materi praktikum di atas, kerjakanlah latihan berikut!

- 1) Jelaskan perbedaan mendasar sediaan injeksi volume kecil dalam bentuk larutan dan larutan rekonstitusi!
- 2) Jelaskan alasan pembuatan sediaan injeksi dalam bentuk rekonstitusi!
- 3) Jelaskan perbedaan bahan tambahan dalam sediaan injeksi larutan dan rekonstitusi!
- 4) Jelaskan perbedaan evaluasi sediaan yang dilakukan pada sediaan injeksi larutan dan rekonstitusi!
- 5) Jelaskan proses pembuatan sediaan steril injeksi rekonstitusi yang dapat dilakukan selain dengan pencampuran kering!

Petunjuk Jawaban Latihan

- 1) Sediaan obat steril dalam bentuk larutan injeksi volume kecil berada dalam bentuk larutan ketika penyimpanan, dan diaplikasikan dalam bentuk larutan injeksi. Sedangkan injeksi rekonstitusi dalam penyimpanannya berada dalam bentuk kering, biasanya serbuk. Hal ini ditujukan untuk menghindari berkurangnya kadar bahan aktif yang tidak stabil apabila kontak dengan air (menghindari proses degradasi).
- 2) Alasan utama sediaan injeksi dibuat dalam bentuk rekonstitusi adalah stabilitas bahan aktif dalam pembawa. Apabila bahan aktif mengalami degradasi atau pengurangan kadar bila kontak dengan air, maka sediaan tidak dapat dibuat dalam bentuk larutan. Untuk menjaga agar kadar bahan aktif tetap berada pada rentang sesuai dengan spesifikasi kadar sediaan, maka dibuat dalam bentuk kering untuk kemudian akan direkonstitusi ketika akan digunakan/ diaplikasikan.

- 3) Dalam sediaan injeksi rekonstitusi, apabila pembuatan sediaan dilakukan dengan pencampuran cara kering (mencampur bahan aktif dan bahan tambahan dalam bentuk serbuk kering), maka bahan tambahan yang ditambahkan harus dalam keadaan padat (biasanya serbuk) pada suhu ruang. Apabila pembuatan sediaan dilakukan dengan cara beku kering (*freeze dry*), dimana bahan aktif dan bahan tambahan dilarutkan dalam air, untuk kemudian dilakukan sublimasi air, sehingga sediaan akhir dalam bentuk serbuk kering. Bila dilakukan pembuatan dengan cara ini, maka bahan tambahan dapat berupa cairan di suhu ruang, misalnya: benzalkonium klorida digunakan sebagai pengawet.
- 4) Evaluasi yang dilakukan untuk sediaan injeksi rekonstitusi sama dengan larutan injeksi, kecuali: tidak dilakukan uji volume sediaan dalam wadah, dilakukan uji waktu rekonstitusi
- 5) Selain melakukan pencampuran serbuk bahan aktif dan bahan tambahan secara kering, dapat dilakukan pembuatan injeksi rekonstitusi dengan cara *freeze dry* atau beku kering

RINGKASAN

Umumnya, suatu sediaan kering dibuat karena stabilitas zat aktif di dalam pelarut air terbatas, baik stabilitas kimia atau stabilitas fisik. Umumnya antibiotik mempunyai stabilitas yang terbatas di dalam pelarut air.

Persyaratan Sediaan Suspensi Rekonstitusi (Pharm.Dosage Forms :Disperse System, 1989, Vol 2, hlm 244)

- 1) Campuran serbuk/granul haruslah merupakan campuran yang homogen, sehingga konsentrasi/dosis tetap untuk setiap pemberian obat.
- 2) Selama rekonstitusi campuran serbuk harus terdispersi secara cepat dan sempurna dalam medium pembawa.
- 3) Suspensi yang sudah direkonstitusi harus dengan mudah didispersikan kembali dan dituang oleh pasien untuk memperoleh dosis yang tepat dan homogen.
- 4) Produk akhir haruslah menunjukkan penampilan, rasa, dan aroma yang menarik.

Beberapa Hal yang Harus Diperhatikan Dalam Pengolahan Campuran Kering (Pharm.Dosage Forms:Disperse System, 1989, Vol 2, hlm. 251)

- 1) Gunakan pengaduk yang efisien. Evaluasi prosesing skala *batch* pada alat skala pilot. Jadi, bukan menggunakan peralatan laboratorium.
- 2) Tentukan waktu pengadukan yang sesuai.
- 3) Hindari pengumpulan panas dan kelembaban selama pengadukan.
- 4) Batasi variasi suhu dan kelembaban. Umumnya adalah 70°C dengan RH ≤ 40%.
- 5) *Batch* yang sudah selesai diolah harus disimpan terlindung dari kelembaban. Simpan dalam wadah tertutup rapat yang dilengkapi dengan kantong pengering silika gel.

- 6) Ambil sampel untuk menguji keseragaman *batch*. Lakukan pengujian pada bagian atas, tengah, dan bawah dari campuran kering.

Ada masalah potensial akibat terjadinya perubahan sifat aliran dari campuran kering, yaitu dapat menyebabkan *demixing*, pemisahan dan penyerapan kelembaban selama pengolahan atau pada serbuk yang sudah kering sempurna.

Aliran yang tidak baik atau *caking* sering terjadi apabila individu partikel bergabung. Penyebabnya antara lain :

- Tidak stabil terhadap suhu tinggi
- Muatan permukaan
- Variasi kelembaban relatif
- Kristalisasi
- Pemampatan karena berat serbuk.

TES4

Pilihlah satu jawaban yang paling tepat!

- 1) Apakah yang dimaksud dengan sediaan injeksi rekonstitusi?
 - A. Campuran serbuk/granul untuk injeksi yang terdispersi dalam larutan pembawa
 - B. Campuran serbuk/granul untuk injeksi yang berada dalam bentuk kering ketika penyimpanan
 - C. Campuran serbuk/granul untuk injeksi yang berada dalam bentuk kering ketika diinjeksikan
 - D. Campuran serbuk/granul untuk injeksi yang berada dalam bentuk kering dalam suhu ruang
 - E. Campuran serbuk/granul untuk injeksi yang tidak tahan pemanasan
- 2) Berikut ini merupakan alasan dibuat sediaan injeksi dalam bentuk rekonstitusi, yaitu:
 - A. Bahan aktif tidak stabil terhadap panas
 - B. Bahan aktif inkompatibel dengan bahan tambahan\
 - C. Bahan aktif tidak stabil terhadap air
 - D. Bahan aktif tidak dapat disterilisasi akhir
 - E. Bahan tambahan tidak stabil air dan tidak stabil panas
- 3) Pengawet antimikroba yang baik ditambahkan dalam sediaan injeksi rekonstitusi berikut ini, dengan metode pembuatan sediaan pencampuran cara kering:
 - A. Benzil alkohol
 - B. Gliserin dengan kadar > 60%
 - C. Alkohol 70%

- D. Metil paraben
E. Benzalkonium klorida
- 4) Dapar berikut ini dapat digunakan untuk membuat sediaan injeksi dengan pH target 8,0 adalah:
- A. Dapar sitrat
B. Dapar asetat
C. Dapar fosfat
D. Dapar benzoat
E. Dapar tartrat
- 5) Berikut ini adalah hal yang harus diperhatikan dalam pengolahan campuran kering:
- A. Melakukan pencampuran bahan hingga larut
B. Pencampuran dilakukan pada suhu 70°C
C. Pencampuran dilakukan pada kelembapan tinggi
D. Menggunakan pengaduk yang efisien
E. Selalu menambahkan dapar dalam sediaan
- 6) Apakah dalam sediaan rekonstitusi juga perlu ditambahkan peningkat tonisitas?
- A. Ya, karena ketika diinjeksikan harus dalam tonisitas yang sama dengan tonisitas plasma
B. Ya, karena sediaan diaplikasikan di luar bagian tubuh
C. Ya, karena sediaan dalam bentuk kering
D. Tidak, karena ketika diinjeksikan harus dalam tonisitas yang sama dengan tonisitas plasma
E. Tidak, karena sediaan dalam bentuk kering
- 7) Apabila bahan aktif tidak stabil pada pemanasan, maka untuk sediaan steril injeksi rekonstitusi lebih baik dibuat dengan metode:
- A. Metode pencampuran kering
B. Metode sterilisasi akhir
C. Metode *freeze dry*
D. Metode *spray dry*
E. Metode pelarutan
- 8) Berikut adalah alasan yang mendasari pelaksanaan metode pembuatan sediaan steril injeksi rekonstitusi tersebut (soal ini berdasarkan pada soal no.7)
- A. Untuk meningkatkan sterilitas, karena larutan terlebih dahulu disterilisasi dengan membrane filter 0,22 μm sebelum di-*freeze dry*
B. Untuk meningkatkan stabilitas

- C. Untuk meningkatkan sterilitas, karena larutan dapat disterilisasi dengan autoklaf sebelum di-*freeze dry*
 - D. Untuk meningkatkan sterilitas, karena larutan dapat disterilisasi dengan oven sebelum di-*freeze dry*
 - E. Untuk meningkatkan sterilitas, karena larutan dapat disterilisasi dengan gas etilen dioksida sebelum di-*freeze dry*
- 9) Berikut ini adalah evaluasi yang tidak perlu dilakukan pada sediaan injeksi rekonstitusi
- A. Uji sterilitas
 - B. Uji identifikasi bahan aktif
 - C. Uji waktu rekonstitusi
 - D. Uji volume terpindahkan
 - E. Uji pH
- 10) Berikut ini adalah prinsip pengujian sterilitas untuk sediaan injeksi:
- A. Menggunakan pH meter
 - B. Larutan dipindahkan pada gelas ukur
 - C. Dengan cara menyinari sediaan dari samping dengan latar belakang warna hitam dan putih
 - D. Dengan mengiokulasi sampel pada medium agar dan mengamati pertumbuhan mikroba setelah inkubasi
 - E. Dengan menggunakan system elektronik penghitung partikel pengotor cairan yang dilengkapi dengan alat untuk memasukkan contoh yang sesuai

Kunci Jawaban Tes

Tes 1

- 1) A
- 2) C
- 3) D
- 4) B
- 5) A

Tes 2

- 1) B
- 2) A
- 3) B
- 4) B

Tes 3

- 1) D
- 2) C
- 3) B
- 4) E

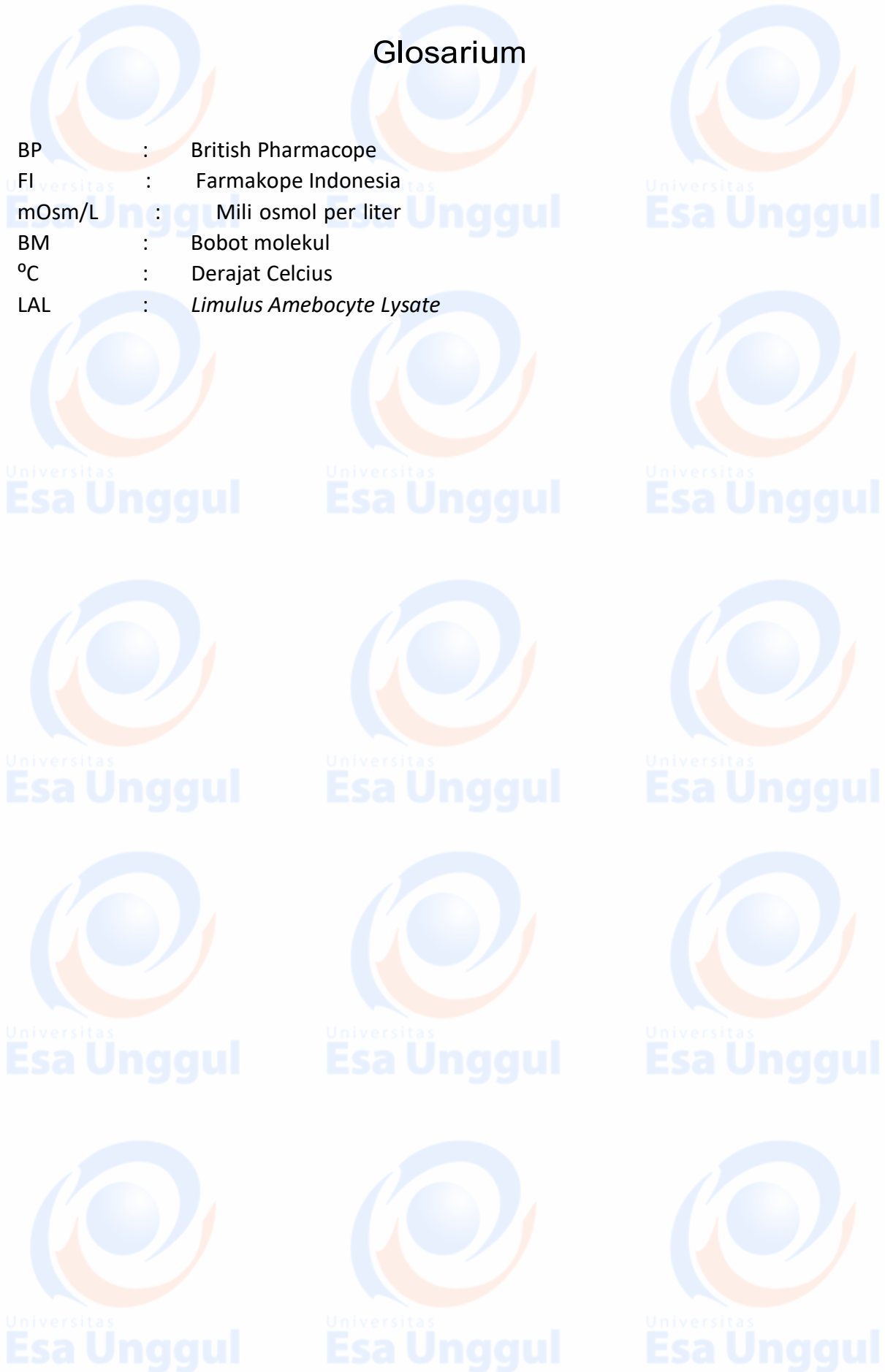
Tes 4

- 1) B
- 2) C
- 3) E
- 4) C
- 5) D
- 6) A
- 7) C
- 8) A
- 9) D
- 10) D



Glosarium

- BP : British Pharmacope
FI : Farmakope Indonesia
mOsm/L : Mili osmol per liter
BM : Bobot molekul
°C : Derajat Celcius
LAL : *Limulus Amebocyte Lysate*



Daftar Pustaka

- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1978. *Formularium Nasional Edisi Kedua*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Halaman 323.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Halaman 173-174; 519-521; 1044.
- Lachman, Leon.(1993) *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications Volume 2*, 2nd edition, New York: Marcell Dekker Inc. hal: 561
- Lukas, Stefanus. 2006. *Formulasi Steril*. Yogyakarta: Andi Offset. Halaman 61, 81.
- Lund, W. 1994. *The Pharmaceutical Codex 12th Edition*. London: The Pharmaceutical Press. Halaman 101.
- Rowe, Raymond C., Sheskey, Paul J., Quinn, Marian E.. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Edition*. London: The Pharmaceutical Press. Halaman 637-639.
- Sweetman, Sean C., 2009. *Martindale 36th Edition*. London: The Pharmaceutical Press. Halaman 2414.
- Syamsuni .2007. Ilmu Resep. Penerbit Buku Kedokteran EGC : Jakarta
- The Council of The Pharmaceutical Society of Great Britain. *The Pharmaceutical Codex, 12thed, Principles and Practice of Pharmaceutics.*, 1994. London: The Pharmaceutical Press (hal 164)
- The Department of Health, Social Service and Public Safety. *British Pharmacopoeia 2002*. London. Halaman 1889.

MODUL IV

PEMBUATAN SEDIAAN OBAT STERIL SEMISOLIDA

PENDAHULUAN

Pada modul praktikum ini, Anda akan dipandu untuk melakukan pembuatan sediaan obat steril setengah padat atau semisolidida. Sediaan semisolidida steril terdapat tiga (3) tipe sediaan, antara lain: salep, krim dan gel.

Sediaan semisolidida steril dalam bentuk salep, krim dan gel biasanya dibuat steril karena ditujukan untuk pengobatan pada mata, misalnya untuk penanganan konjungtivitis. Mata merupakan organ dengan perfusi darah yang rendah. Oleh karena itu, jika mata terpapar bakteri dan virus maka sel darah putih sebagai antibodi yang dibawa ke mata terbatas sehingga untuk menghindari peningkatan jumlah bakteri, sediaan untuk mata dibuat dalam kondisi steril. Beberapa sediaan semisolidida steril juga ditujukan untuk luka terbuka misalnya luka yang didapatkan karena terbakar. Luka terbuka menandakan tidak terdapatnya lapisan kulit epidermis atau mungkin lapisan dermis yang lebih dalam sehingga bila diberikan sediaan semisolidida yang tidak steril dapat memperarah luka. Kemampuan membuat sediaan obat steril dalam bentuk semisolidida penting dimiliki karena merupakan salah satu bentuk sediaan yang diproduksi industri farmasi untuk pengobatan pada mata atau luka terbuka.

Untuk mencapai tujuan praktikum ini, Anda disarankan untuk membaca terlebih dahulu modul Teori Pembuatan Sediaan Steril Semisolidida.

Setelah melakukan praktikum ini, Anda diharapkan untuk dapat:

1. Melakukan perhitungan dan penimbangan bahan aktif dan bahan tambahan untuk membuat sediaan salep dan krim steril
2. Menuliskan prosedur pembuatan salep dan krim steril
3. Melakukan pembuatan sediaan salep dan krim steril
4. Melakukan evaluasi sediaan salep dan krim steril

Agar kompetensi belajar yang telah dirancang tersebut tercapai, praktikum ini dikembangkan dalam tiga kegiatan praktikum, antara lain:

Kegiatan Praktikum 1. Pembuatan Sediaan Salep Steril Eritromisin 0,5%

Kegiatan Praktikum 2. Pembuatan Sediaan Krim Steril Asiklovir 3%

Kegiatan Praktikum 3. Evaluasi Sediaan Semisolidida Steril

Kegiatan Praktikum 1

Pembuatan Sediaan Salep Steril Eritromisin 0,5%

Salep mata adalah sediaan semisolid steril yang ditujukan untuk pengobatan pada konjungtiva atau kelopak mata. Salep mata dapat mengandung satu atau lebih bahan aktif terlarut atau terdispersi dalam basis yang sesuai (British Pharmacopoeia Commission, 2009). Salep mata berbeda dengan salep dermatologi, sebab salep mata harus steril. Sterilitas salep mata dicapai melalui pembuatan yang berasal dari bahan-bahan yang sudah dalam keadaan steril atau disterilkan setelah pembuatan. Salep mata harus memenuhi uji sterilitas sebagaimana tertera dalam kompendial resmi (Ansel, Howard C., 2005).

Keuntungan dari salep mata yaitu sediaan mata umumnya dapat memberikan bioavailabilitas lebih besar daripada sediaan larutan dalam air yang ekuivalen (obat tetes mata). Hal ini disebabkan karena waktu kontak yang lebih lama sehingga jumlah obat yang diabsorpsi lebih tinggi. Salep mata dapat mengganggu penglihatan, kecuali jika digunakan saat akan tidur (Remington Pharmaceutical Science, hlm. 1585). Dasar salep yang digunakan sebagai pembawa dibagi dalam empat kelompok yaitu dasar salep senyawa hidrokarbon, dasar salep serap, dasar salep yang dapat dicuci dengan air dan dasar salep larut dalam air.

Pada Kegiatan Praktikum 1 ini, Anda akan dipandu untuk membuat sediaan salep mata dengan bahan aktif Eritromisin 0,5%. Langkah-langkah praktikum antara lain:

1. Preformulasi zat aktif
2. Pendekatan Formula
3. Preformulasi bahan tambahan (eksipten)
4. Persiapan alat/wadah/bahan
5. Penimbangan bahan
6. Prosedur pembuatan

Pada kegiatan praktikum 1, tidak semua tahapan praktikum dituliskan secara lengkap, diharapkan Anda dapat mengisi beberapa data yang masih kurang, sesuai dengan pustaka yang relevan.. Pelajari dengan baik jurnal kegiatan praktikum 1 ini, sehingga Anda dapat menguasai pembuatan sediaan salep steril.

Langkah pertama dalam setiap pembuatan sediaan steril maupun non steril adalah preformulasi, baik bahan aktif dan bahan tambahan. Berikut ini, kita akan mengisi preformulasi zat aktif:

I. PREFORMULASI ZAT AKTIF

Eritromisin

Pemerian	Sedikit putih atau sedikit kuning atau tidak berwarna atau sedikit kristal kuning, sedikit higroskopis. (British Pharmacopoeia Vol. I & II)
Kelarutan	Sedikit larut dalam air (kelarutan meningkat dengan meningkatnya suhu), mudah larut dalam alkohol, larut dalam metanol. (British Pharmacopoeia Vol. I & II)
Stabilitas Panas	Tidak stabil terhadap panas. <i>(Correlation Analysis of Heat Stability of Veterinary Antibiotic by Structural Degradation, Changes in Antimicrobial Activity and Genotoxicity Journal)</i>
Hidrolisis/Oksidasi	Ketika dalam larutan, terdegradasi dengan hidrolisis. (U.S. Food and Drug Administration. http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/DevelopmentApprovalProcesses/EnvironmentalAssessments/UCM071889)
Cahaya	Stabil terhadap paparan CO ₂ dan udara. <i>(Effect of Carbon Dioxide on Erythromycin Journal)</i>
pH sediaan injeksi	Simpan di wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya (sensitif terhadap cahaya). (British Pharmacopoeia Vol. I & II) Tidak stabil pada pH asam, paling stabil pada pH 6-8. <i>(Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics: An Introduction, 4th Ed.)</i>
Kesimpulan :	
Bentuk zat aktif yang digunakan (basa/asam/garam/ester): Basa.	
Bentuk sediaan (lar/susp/emulsi/serbuk rekonstitusi): Salep.	
Cara sterilisasi sediaan: Bahan-bahan yang digunakan dalam sediaan masing-masing disterilisasi awal dengan metode yang sesuai, dilakukan pencampuran dan <i>filling</i> secara aseptik (Metode aseptik).	
Kemasan: Tube logam. Dalam wadah terlindung dari cahaya (British Pharmacopoeia Vol. I & II).	

II. PERHITUNGAN TONISITAS DAN OSMOLARITAS

Pada formulasi salep tidak perlu dibuat isotonis ataupun isoosmol dengan cairan tubuh karena sediaan diberikan secara topikal.

III. PENDEKATAN FORMULA

No.	Nama Bahan	Jumlah (%)	Kegunaan
1.	Eritromisin	0,55% b/b	Bahan aktif
2.	Metilparaben	0,1% b/b
3.	Propilparaben	0,01% b/b
4.	BHT	0,01% b/b
5.	Propilen glikol	2% b/b
6.	Gliserin	2% b/b
7.	Parafin solid	2% b/b
8.	Vaselin flavum	Ad 100% b/b	Basis salep

IV. PREFORMULASI EKSIPIEN

1. Metilparaben

Pemerian	Kristal tidak berwarna atau sebuk hablur berwarna putih. Tidak berbau atau hampir tidak berbau dan mempunyai sedikit rasa terbakar (<i>HOPE 6th Edition p. 442</i>).
Kelarutan	Kelarutan Metilparaben dalam pelarut berbeda: dalam Etanol 1:2, dalam Etanol (95%) 1:3, dalam Etanol (50%) 1:6, dalam Gliserin 1:60, dalam Propilen glikol 1:5, dalam Air 1:400, dalam air bersuhu 50°C 1:50, dalam Air bersuhu 80°C 1:30. (<i>HOPE 6th Edition p. 443</i>)
Stabilitas Panas Hidrolisis/Oksidasi pH aktivitas antimikroba	Dalam larutan pada pH 3-6 dapat disterilisasi dengan autoclave (<i>HOPE 6th Edition p. 443</i>). Terhidrolisis pada pH 8 atau diatas 8 dalam larutan (<i>HOPE 6th Edition p. 443</i>). 4-8 (<i>HOPE 6th Edition p. 442</i>).
Inkompatibilitas	Aktivitas anti mikroba dari Metilparaben sangat berkurang dengan adanya surfaktan nonionik seperti polisorbitat 80; propilen glikol (10%) dapat mencegah interaksi antara Metilparaben dan polisorbitat. Inkompatibel dengan banyak zat seperti bentonit, magnesium trisilikat, talk, tragakan, natrium alginat,

	minyak esensial, sorbitol, dan tropin. (HOPE 6 th Edition pg. 443)
Kegunaan

2. Propilparaben

Pemerian	Berwarna putih; kristal; tidak berbau; dan serbuk tidak berasa (HOPE 6 th Edition p. 596).
Kelarutan	Larut pada suhu 20°C, kecuali dinyatakan lain. Mudah larut dalam aseton, dalam etanol (95%) 1:1,1 ; dalam etanol (50%) 1:5,6 ; mudah larut dalam eter ; dalam gliserin 1:250 ; dalam air minyak 1:3330 ; dalam minyak kacang 1:70 ; dalam propilen glikol 1:3,9 ; dalam propilen glikol (50%) 1:110 ; dan dalam air 1:4350 pada suhu 15°C 1:2500, 1:225 pada suhu 80°C (HOPE 6 th Edition p. 597).
Stabilitas Panas Hidrolisis/Oksidasi pH aktivitas antimikroba	Dalam larutan pada pH 3-6 dapat disterilisasi dengan <i>autoclave</i> (HOPE 6 th Edition p. 597). Terhidrolisis pada pH 8 atau diatas 8 dalam larutan (HOPE 6 th Edition p. 597). 4-8 (HOPE 6 th Edition p. 596).
Inkompatibilitas	Aktivitas anti mikroba dari Propilparaben sangat berkurang dengan adanya surfaktan nonionik sebagai akibat dari <i>micellization</i> . Penyerapan Propilparaben oleh plastik telah dilaporkan bahwa jumlah yang diserap tergantung jenis plastiknya, seperti magnesium, alumunium silikat, magnesium trisilikat, oksida besi kuning dan ultramarin biru dapat menyerap Propilparaben, sehingga mengurangi khasiat pengawet. Propilparaben berubah warna dengan adanya besi dan jika terkena hidrolisis oleh alkali lemah dan asam kuat. (HOPE 6 th Edition p. 597)
Kegunaan

3. BHT (Butylated Hydroxytoluene)

Pemerian	Putih atau kristal kuning pucat atau serbuk dengan karakteristik bau seperti fenol (HOPE 6 th Edition p. 75).
Kelarutan	Praktis tidak larut dalam air, gliserin, propilenglikol, larutan alkali hidroksida dan larutan asam mineral. Larut dalam aseton, benzena, etanol 95% eter, metanol, toluena, minyak. Lebih larut daripada butil hidroksil anisol

	dalam minyak pada makanan dan lemak. (HOPE 6 th Edition p. 75)
Stabilitas Panas Hidrolisis/Oksidasi Cahaya	Berubah warna dan kehilangan fungsinya jika terpapar panas (HOPE 6 th Edition p. 76). Terdekomposisi mulai pada suhu 120°C. (<i>Evaluation of Antioxidants Stability by Thermal Analysis and Its Protective Effect in Heated Edible Vegetable Oil Journal</i>). Berubah warna menjadi hitam jika terpapar cahaya (HOPE 6 th Edition p. 76).
Inkompatibilitas	Tidak kompatibel dengan antioksidan kuat seperti peroksida dan permanganat. Kontak dengan antioksidan lain dapat menyebabkan pembakaran yang spontan. Garam besi menyebabkan perubahan warna dan aktivitas. (HOPE 6 th Edition p. 75)
Kegunaan

4. Gliserin

Pemerian	Encer, tidak berwarna, tidak berbau, kental, cairan higroskopis, memiliki rasa yang manis, kira-kira 0,6 kali sukrosa (HOPE 6 th Edition p. 283).
Kelarutan	Kelarutan gliserin dalam etanol (95%) larut dan dalam air larut (HOPE 6 th Edition p. 283).
Stabilitas Panas Hidrolisis/Oksidasi Cahaya	Terdekomposisi pada 290°C (HOPE 6 th Edition p. 283). Gliserin murni cenderung tidak teroksidasi oleh udara pada penyimpanan (tahan terhadap oksidasi). (HOPE 6 th Edition p. 283) Berubah warna menjadi hitam jika terpapar cahaya (HOPE 6 th Edition p. 285).
Kegunaan

5. Propilen glikol

Pemerian	Tidak berwarna, kental, tidak berbau, manis, rasa sedikit pedas menyerupai gliserin (HOPE 6 th Edition p. 592).
Kelarutan	Larut dalam aseton, kloroform, etanol (95%), gliserin, dan air. Larut pada 1:6 bagian eter, tidak larut dalam minyak, tetapi akan larut dalam beberapa minyak esensial. (HOPE 6 th Edition p. 592)

Stabilitas Panas Cahaya	Dalam larutan dapat disterilisasi dengan <i>autoclave</i> (HOPE 6 th Edition p. 592). Simpan dalam wadah terlindung cahaya (sensitif terhadap cahaya) (HOPE 6 th Edition p. 593).
Inkompatibilitas	Propilen glikol tidak stabil dengan reagen pengoksidasi seperti Kalium Permanganat (HOPE 6 th Edition p. 592).
Kegunaan

6. Paraffin solid

Pemerian	Tidak berbau dan tidak berasa, tembus cahaya, tidak berwarna atau padatan putih. Sedikit berminyak ketika disentuh dan rapuh (HOPE 6 th Edition p. 474).
Kelarutan	Larut dalam kloroform, eter, minyak <i>volatile</i> , dan kebanyakan minyak; sedikit larut dalam etanol, praktis tidak larut dalam aseton, etanol (95%), dan air. (HOPE 6 th Edition p. 475)
Stabilitas Panas Hidrolisis/Oksidasi Cahaya	Stabil pada pemanasan (HOPE 6 th Edition p. 475). Stabil Stabil
Kegunaan

7. Vaselin flavum

Pemerian	Kuning pucat sampai kuning, tidak tembus cahaya, massa lembek, tidak berbau, tidak berasa (HOPE 6 th Edition p. 482).
Kelarutan	Praktis tidak larut dalam aseton, etanol, etanol (95%) dingin atau panas, gliserin, dan air; larut dalam benzen, karbon disulfida, kloroform, heksana, dan kebanyakan minyak <i>volatile</i> (HOPE 6 th Edition p. 482).
Stabilitas Panas Hidrolisis/Oksidasi Cahaya	Dapat disterilisasi dengan metode panas kering. (HOPE 6 th Edition p. 482) Oksidasi dapat dicegah dengan penambahan antioksidan (mudah teroksidasi) (HOPE 6 th Edition p. 482). Ketika terpapar cahaya berubah warna. (HOPE 6 th Edition p. 482)
Inkompatibilitas	Vaselin flavum adalah bahan inert yang inkompatibel dengan beberapa bahan (HOPE 6 th Edition p. 482).
Kegunaan

V. PERSIAPAN ALAT/WADAH/BAHAN

1. Alat

Nama Alat	Cara Sterilisasi	Waktu Sterilisasi	Jumlah
Gelas kimia 50 ml	Panas kering	Oven, 170°C, 1 jam	3
Cawan penguap	Panas kering	Oven, 170°C, 1 jam	2
Mortir & stamper	Panas kering	Oven, 170°C, 1 jam	1
Spatel	Panas kering	Oven, 170°C, 1 jam	5
Kaca arloji	Panas kering	Oven, 170°C, 1 jam	4
Batang pengaduk	Panas kering	Oven, 170°C, 1 jam	3
Pipet kaca	Panas kering	Oven, 170°C, 1 jam	2
Karet pipet	Desinfeksi	Alkohol 70%, 24 jam	2
Pinset	Panas kering	Oven, 170°C, 1 jam	1

2. Wadah

No.	Nama alat	Jumlah	Cara sterilisasi (lengkap)
1.	Tube logam	3	Panas kering (Oven, 170°C, 1 jam)
2.	Tutup tube	3	Desinfeksi (Alkohol 70%, 24 jam)

3. Bahan

No.	Nama bahan	Jumlah	Cara sterilisasi (lengkap)
1.	Eritromisin	Radiasi gamma (Cobalt 60, 25 kGy)
2.	Metilparaben	Panas kering (Oven, 170°C, 1 jam)
3.	Propilparaben	Panas kering (Oven, 170°C, 1 jam)
4.	BHT	Radiasi gamma (Cobalt 60, 25 kGy)
5.	Propilen glikol	Panas kering (Oven, 170°C, 1 jam)
6.	Gliserin	Panas kering (Oven, 170°C, 1 jam)
7.	Paraffin solid	Panas kering (Oven, 170°C, 1 jam)
8.	Vaselina flavum	Panas kering (Oven, 170°C, 1 jam)

VI. PENIMBANGAN BAHAN

Total sediaan yang akan dibuat adalah 3 tube @ 5 g, maka:

$$3 \times 5 \text{ g} = \dots\dots\dots \text{ (a) g}$$

Agar salep yang dimasukkan ke dalam tube tidak kurang dilebihkan 10% ,
maka:

$$\dots\dots\dots \text{ (a) g} + (10\% \times \dots\dots\dots \text{ (a) g}) = \dots\dots\dots \text{ (b) g} \text{ (jumlah boleh dibulatkan)}$$

Penimbangan dibuat sebanyak(b) gram berdasarkan pertimbangan untuk menjamin massa salep yang tertera pada etiket.

No.	Nama Bahan	Jumlah yang Ditimbang
1.	Eritromisin 0,55% b/b(c)
2.	Metilparaben 0,1% b/b(d)
3.	Propilparaben 0,01% b/b(e)
4.	BHT 0,01% b/b(f)
5.	Propilen glikol 2% b/b(g)
6.	Gliserin 2% b/b(h)
7.	Paraffin solid 2% b/b(i) Setelah dilakukan perhitungan, lebihkan jumlahnya 20%, karena akan dilebur(i) g + (20% ×(i) g) =(j) g
8.	Vaselin flavum Ad 100% b/b(b) g – (.....(c)+(d) +(e) +(f)+(g) +(h) +(i)) g =(k) g (k) dilebihkan 20% karena dilakukan peleburan(j) g + (20% ×(j) g) =(l) g
9.	Total basis salep	Paraffin solid + Vaselin flavum = (sebelum dilebihkan)(h) g +(j) g =(m) g

VII. PROSEDUR PEMBUATAN

RUANG	PROSEDUR
Grey Area (Ruang Sterilisasi)	<ol style="list-style-type: none"> Semua alat dan wadah dicuci bersih, dibilas dengan aquadest, dan dikeringkan. Bagian mulut gelas kimia ditutup dengan perkamen. Dilakukan sterilisasi dengan cara: Gelas kimia 50 ml, Mortir & stamper, Cawan penguap, Spatel, Kaca arloji, Batang pengaduk, Pipet kaca, Pinset disterilisasi menggunakan <i>Oven</i>, 170°C, selama 1 jam. Karet pipet, Tutup tube didesinfeksi dengan cara direndam dalam Alkohol 70% selama 24 jam. Setelah disterilisasi, semua alat dan wadah dimasukkan ke dalam <i>white area</i> melalui <i>transfer box</i>.

RUANG	PROSEDUR
<p><i>Grey Area</i> (Ruang Penimbangan)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bahan yang dibutuhkan, ditimbang menggunakan timbangan analitik, yaitu: (untuk Eritromisin, sebelum ditimbang digerus terlebih dahulu, kemudian diayak dengan ayakan mesh 60) <ul style="list-style-type: none"> Eritromisin sebanyak(c) g ditimbang di atas kaca arloji steril. Metilparaben sebanyak(d) g ditimbang di atas kaca arloji steril. Propilparaben sebanyak(e) g ditimbang di atas kaca arloji steril. BHT sebanyak(f) g ditimbang di atas kaca arloji steril. Propilen glikol sebanyak(g) g ditimbang dalam gelas kimia 50 ml sebanyak 2 kali. Gliserin sebanyak(h) g ditimbang dalam gelas kimia 50 ml. Paraffin solid sebanyak(j) g ditimbang di atas kaca arloji steril. Vaselin flavum sebanyak(k) g ditimbang di atas cawan penguap yang telah dialasi dengan kaca steril. 2. Kaca arloji, Gelas kimia, dan Cawan penguap berisi bahan yang telah ditimbang ditutup dengan <i>aluminium foil</i>. 3. Lakukan semua sterilisasi bahan baku (zat aktif dan eksipien) dengan metode yang sesuai, yaitu: <ul style="list-style-type: none"> Eritromisin dan BHT disterilisasi dengan radiasi gamma (Cobalt 60, 25 kGy). Metilparaben, Propilparaben, Propilen glikol, Gliserin, Paraffin solid, Vaselin flavum disterilisasi menggunakan <i>Oven</i> pada suhu 170°C, selama 1 jam. 4. Bahan baku (zat aktif dan eksipien) dimasukkan ke white area melalui <i>transfer box</i>.
<p><i>White Area</i> (Ruang Pencampuran) <i>Grade</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Basis salep yaitu Vaselin flavum yang sudah ditimbang sebanyak(l) g di atas cawan penguap yang telah dialasi kaca steril dipanaskan pada suhu 60-70°C bersama Paraffin solid sebanyak(j) g hingga melebur. 2. Setelah melebur, peras kaca tersebut selagi panas menggunakan pinset steril. 3. Basis yang telah diperas, diaduk homogen dan dibiarkan sampai dingin. 4. Timbang basis sejumlah yang diperlukan, yaitu(m) g. 5. Kemudian ambil sedikit basis yang lain (untuk melapisi mortir) dan gerus. Tambahkan sedikit basis yang telah ditimbang ke dalam

RUANG	PROSEDUR
	<p>mortir. Masukkan BHT yang telah ditimbang sebanyak(f) g, gerus homogen, dan sisihkan.</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Masukkan Eritromisin sebanyak(c) g ke dalam mortir. Tambahkan sedikit basis, gerus homogen, dan sisihkan. 7. Masukkan Metilparaben sebanyak(d) g ke dalam gelas kimia 50 ml berisi Propilen glikol yang telah ditimbang sebanyak(g) g. Aduk menggunakan batang pengaduk hingga larut. Setelah larut, masukkan ke dalam mortir. Tambahkan sedikit basis, gerus homogen, dan sisihkan. 8. Masukkan Propilparaben sebanyak(e) g ke dalam gelas kimia 50 ml berisi Propilen glikol yang telah ditimbang sebanyak(g) g. Aduk menggunakan batang pengaduk hingga larut. Setelah larut, masukkan ke dalam mortir. Tambahkan sedikit basis, gerus homogen, dan sisihkan. 9. Masukkan Gliserin sebanyak(h) g ke dalam mortir. Tambahkan sedikit basis dan gerus homogen. Kemudian tambahkan hasil sisihan sebelumnya dan gerus homogen. 10. Masukkan sisa basis ke dalam mortir dan gerus homogen. 11. Salep ditimbang diatas perkamen steril sebanyak 5,5 g. Kertas perkamen digulung menutupi sediaan salep. 12. Gulungan kertas perkamen yang berisi salep kemudian dimasukkan ke dalam tube steril dalam kondisi ujung tube keluar dalam keadaan tertutup. Tekan ujung tube dengan pinset steril dan keluarkan kertas perkamen dengan cara menarik kertas perkamen keluar. 13. Tube ditutup dengan melipat bagian belakang yang terbuka menggunakan pinset steril. 14. Sediaan yang telah ditutup, ditransfer ke ruang evaluasi melalui <i>transfer box</i>.
<p>Grey Area (Ruang Evaluasi)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dilakukan evaluasi sediaan. 2. Sediaan yang diberi etiket dan brosur kemudian dikemas dalam wadah sekunder.

RINGKASAN

- 1) Berdasarkan pada Farmakope Indonesia IV salep mata adalah salep yang digunakan pada mata. Berdasarkan British Pharmacope 1993 salep mata adalah sediaan semisolid steril yang mempunyai penampilan homogen dan ditujukan untuk pengobatan konjungtiva. Salep mata dapat mengandung satu atau lebih zat aktif yang terlarut atau terdispersi dalam basis yang sesuai. Basis yang umum digunakan adalah

lanolin, vaselin, dan parafin liquidum serta dapat mengandung bahan pembantu yang cocok seperti antioksidan, zat penstabil, dan pengawet.

- 2) Keuntungan salep mata:
- 3) Sediaan mata umumnya dapat memberikan bioavailabilitas lebih besar daripada sediaan larutan dalam air yang ekuivalen. Hal ini disebabkan karena waktu kontak yang lebih lama sehingga jumlah obat yang diabsorpsi lebih tinggi. Salep mata dapat mengganggu penglihatan, kecuali jika digunakan saat akan tidur
- 4) Karakteristik Ideal Sediaan Mata:
(Pharmaceutical Dosage Form, Disperse System, hal 357).
 - tidak mengiritasi jaringan okular
 - homogen (partikel terdispersi merata, lembut, dan bebas dari gumpalan atau aglomerat)
 - tidak menyebabkan pandangan menjadi buram
 - tidak menyebabkan sensasi pada tubuh yang tidak dapat ditoleransi
 - steril, dan ditambahkan preservatif jika ditujukan untuk penggunaan ganda (*multiple use*)
 - stabil secara fisik dan kimia
 - berefikasi (memberikan sejumlah tertentu obat dalam durasi waktu tertentu).
- 5) Penyiapan Salep Mata
Meskipun salep mata dapat disterilkan dengan radiasi ionisasi, tetapi biasanya dibuat dengan menggunakan teknik aseptik, dengan mencampurkan zat-zat berkhasiat yang telah dihaluskan atau larutan pekat steril dari zat berkhasiat ke dalam basis. Alat yang digunakan dalam pembuatan harus dibersihkan dan disterilkan.

TES 1

Pilihlah satu jawaban yang paling tepat!

- 1) Sediaan salep mata dibuat dengan bahan tambahan yang tidak mengiritasi mata. Berikut ini merupakan bahan tambahan yang dapat dimasukkan dalam formula salep mata:
 - A. Vaselinum album
 - B. Vaselinum flavum
 - C. Ethanol
 - D. Methanol
 - E. Parafin putih
- 2) Berikut ini merupakan persyaratan salep steril yang harus dipenuhi, bila sediaan ditujukan untuk penggunaan topikal pada mata:
 - A. Dibuat dengan homogenitas rendah
 - B. Semua bahan harus dalam keadaan terlarut

- C. Hanya dapat dibuat dengan metode trituras
 - D. Bahan yang tidak terlarut boleh ada dengan ukuran < 25 mikrometer
 - E. Bahan yang tidak terlarut boleh ada dengan ukuran < 25 milimeter
- 3) Berikut ini merupakan definisi yang tepat untuk metode pembuatan trituras:
- A. Pencampuran antara dua fase cair yang tidak saling campur dengan menggunakan suhu tinggi
 - B. Pencampuran antara tiga fase cair tidak saling campur
 - C. Pencampuran antara fase padat yang tidak dapat larut
 - D. Pencampuran antara fase cair yang tidak dapat larut
 - E. Pencampuran pada suhu yang tinggi
- 4) Pada skala laboratorium, proses pembuatan sediaan salep steril harus diawali dengan penyaringan menggunakan kain batis, tujuan penyaringan adalah:
- A. Menghilangkan partikel pengotor
 - B. Menyaring partikel bahan aktif yang memiliki ukuran besar
 - C. Menyaring partikel basis yang memiliki ukuran besar
 - D. Menghilangkan partikel pengisotonis yang memiliki ukuran besar
 - E. Menghilangkan partikel *chelating agent* yang tidak terlarut
- 5) Semua peralatan dalam pembuatan sediaan harus disterilasi dengan metode yang sesuai. Berikut ini merupakan metode sterilisasi yang sesuai:
- A. Pipet ukur disterilasi dengan menggunakan oven 170 °C selama 15 menit
 - B. Kaca arloji disterilasi dengan menggunakan oven 170 °C selama 60 menit
 - C. Batang pengaduk disterilasi dengan menggunakan autoklaf 170 °C selama 15 menit
 - D. Mortir dan stamper disterilasi dengan menggunakan autoklaf 170 °C selama 60 menit
 - E. Pipet tetes disterilasi dengan menggunakan oven 170 °C selama 15 menit

Kegiatan Praktikum 2

Pembuatan Sediaan Krim Steril Asiklovir 3%

Pada kegiatan praktikum 2, Anda akan dipandu untuk membuat sediaan krim steril dengan bahan aktif asiklovir 3%. Asiklovir adalah obat antivirus khusus yang pertama digunakan secara luas terhadap virus herpes, terutama Herpes Simplex Virus (HSV) tipe I dan II dan Varicella Zoster. Asiklovir banyak digunakan dalam berbagai pengobatan penyakit virus mata. Penggunaan topikal dari asiklovir terbatas karena penetrasi obat pada kornea dan kelarutan dalam air rendah. Asiklovir (ACV) adalah obat antivirus. Asiklovir adalah suatu prodrug yang akan memiliki efek antivirus setelah dimetabolisme menjadi asiklovir trifosfat (Farmakologi dan Terapi, 2007). Pada infeksi kulit herpes simpleks termasuk herpes genital dan herpes labialis, pengobatan topikal dilakukan dengan mengoleskan krim yang mengandung asiklovir sebanyak 5 atau 6 kali sehari selama periode 5 sampai 10 hari (Sweetman, 2009).

Pada praktikum kali ini, Anda akan membuat sediaan krim steril. Disini Anda tidak akan dipandu secara detail. Anda diberikan kesempatan untuk mengeksplorasi sendiri dan mencari jawaban serta perhitungan pada prosedur pembuatan. Dengan merujuk pada cara pembuatan sediaan yang telah dicontohkan pada kegiatan praktikum sebelumnya, Anda akan dapat mengerjakan tugas tersebut dengan baik.

I. PREFORMULASI ZAT AKTIF ASIKLOVIR

Nama kimia : 9-[(2-Hydroxyethoxy)methyl] guanine 2- Amino-1,9-dihydro-9-(2-hydroxyethoxymethyl)-6H-purin-6-one.

Rumus molekul : $C_8H_{11}N_5O_3$

Berat molekul : 225

Pemerian	Serbuk hablur, putih hingga hampir putih, melebur pada suhu lebih dari 250°C disertai peruraian (<i>Farmakope Indonesia Edisi IV hlm.57</i>)
Kelarutan	Larut dalam Asam klorida 0,1 N, agak sukar larut dalam air, tidak larut dalam etanol (<i>Farmakope Indonesia Edisi IV hlm.57</i>)
Stabilitas Panas	Stabil pada panas kering (<i>Journal of chromatographic vo.45,July 2007</i>) Namun akan melebur pada suhu lebih dari 250°C disertai peruraian (<i>Farmakope Indonesia Edisi IV hlm.57</i>)
Hidrolisis/Oksidasi	Menurun secara ekstensif dalam kondisi asam dan oksidatif

Cahaya	(<i>Journal of chromatographic vo.45,July 2007</i>) Terlindung dari cahaya (<i>Martindale edisi 36 hlm.862</i>)
pH sediaan	5,10-7,63 (<i>International Journal of Pharmaceutical research and development, Judul:Transdermal delivery of Asyclovir with respect with effect of terpene</i>)
pH	Tidak ditemukan pH zat aktif pada pustaka: Martindale, USP, British pharmacopoeia, HOPE.
Penyimpanan	Dalam wadah tertutup rapat (<i>Farmakope Indonesia Edisi IV hlm.57</i>)
Kesimpulan :	
Bentuk zat aktif yang digunakan (basa/asam/garam/ester) : Garam	
Bentuk sediaan (lar/susp/emulsi/serbuk rekonstitusi) : Krim	
Cara sterilisasi sediaan :	
.....	
Kemasan : Tube logam Dalam wadah tertutup rapat (<i>Farmakope Indonesia Edisi IV hlm.57</i>)	

II. PERMASALAHAN DAN PENYELESAIAN MASALAH

No.	Permasalahan	Penyelesaian
1.	Asiklovir ditujukan untuk penggunaan topikal	Sediaan dibuat krim dan ditambahkan vaselin flavum sebagai basis.
2.	Asiklovir mudah teroksidasi dan mengandung vaselin flavum yang berupa minyak	Perlu ditambahkan sebagai antioksidan untuk mencegah oksidasi.
3.	Sediaan krim merupakan sistem dua fase yang terdiri dari fase minyak dan fase air yang tidak dapat tercampurkan	Perlu ditambahkan cetostearyl alkohol sebagai
4.	Sediaan krim ini dibuat <i>multiple dose</i> dan krim mengandung lebih dari 60% air dimana air merupakan media pertumbuhan mikroba	Perlu ditambahkan metil paraben dan propil paraben sebagai
5.	Sediaan krim harus lembut ketika dioleskan pada kulit	Perlu ditambahkan sebagai emolien
6.	Untuk menurunkan sudut kontak permukaan zat aktif agar mudah larut	Perlu ditambahkan propilenglikol sebagai

No.	Permasalahan	Penyelesaian
7.	Untuk mengantisipasi kehilangan bahan selama proses pembuatan dengan metode triturasi	Jumlah basis dilebihkan 20%
8.	Untuk memenuhi syarat bahwa asiklovir pada etiket tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 110%	Asiklovir dalam pembuatan sediaan krim ini dilebihkan 10%
9.	Asiklovir harus terlindung dari cahaya	Digunakan wadah yang

III. PREFORMULASI EKSIPIEN

1. Vaseline flavum

Pemerian (Farmakope Indonesia Edisi IV hlm.822)
Kelarutan (Farmakope Indonesia Edisi IV hlm.822)
Stabilitas Panas (Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6 th ed., 2009 hlm.482)
Hidrolisis/Oksidasi (Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6 th ed., 2009 hlm.482)
Cahaya (Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6 th ed., 2009 hlm.482)
Kegunaan	Basis salep (Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6 th ed., 2009 hlm.482)
Inkompatibilitas (Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6 th ed., 2009 hlm.482)

2. Metil paraben

Pemerian (Farmakope Indonesia Edisi IV Hlm.551)
Kelarutan (Farmakope Indonesia Edisi IV Hlm.551)
Stabilitas (Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6 th ed., 2009

	hlm.443)
Kegunaan	Pengawet (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> . 6 th ed., 2009 hlm.443)
Inkompatibilitas (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> . 6 th ed., 2009 hlm.443)

3. Propil paraben

Pemerian (<i>Farmakope Indonesia Edisi IV Hlm.713</i>)
Kelarutan (<i>Farmakope Indonesia Edisi IV Hlm.713</i>)
Stabilitas (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> . 6 th ed., 2009 hlm.597)
Kegunaan	Pengawet (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> . 6 th ed., 2009 hlm.597)
Inkompatibilitas (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> . 6 th ed., 2009 hlm.597)

4. Cetostearyl alkohol

Pemerian	Massa putih atau warna krem, serpihan, pellet atau granul, mempunyai karakteristik aroma manis yang lemah. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> . 6 th ed., 2009 hlm.150)
Kelarutan	Larut dalam etanol 95%, eter dan minyak, praktis tidak larut dalam air. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> . 6 th ed., 2009 hlm.150)
Stabilitas	Cetostearyl alkohol stabil dibawah kondisi penyimpanan yang normal. Pada pemanasan, cetostearyl alkohol akan meleleh secara jelas, tidak berwarna atau berwarna kuning pucat. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> . 6 th ed., 2009 hlm.150)
Kegunaan	Emulgator (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> . 6 th ed., 2009 hlm.150)
Inkompatibilitas	Inkompatibel dengan oksidator kuat dan garam logam. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> . 6 th ed., 2009 hlm.150)

5.

Pemerian (Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6 th ed., 2009 hlm.446)
Kelarutan (Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6 th ed., 2009 hlm.446)
Stabilitas (Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6 th ed., 2009 hlm.446)
Kegunaan	Emolien (Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6 th ed., 2009 hlm.445)
Inkompatibilitas (Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6 th ed., 2009 hlm.446)

6.

Pemerian (Farmakope Indonesia Edisi IV Hlm.157)
Kelarutan (Farmakope Indonesia Edisi IV Hlm.157)
Stabilitas (Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6 th ed., 2009 hlm.76)
Kegunaan	Antioksidan (Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6 th ed., 2009 hlm.75)
Inkompatibilitas (Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6 th ed., 2009 hlm.76)

7. Propilenglikol

Pemerian (Farmakope Indonesia Edisi IV Hlm.712)
Kelarutan (Farmakope Indonesia Edisi IV Hlm.712)
Stabilitas (Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6 th ed., 2009 hlm.592)
Kegunaan	Pembasah (Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6 th ed., 2009 hlm.592)
Inkompatibilitas (Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6 th ed., 2009 hlm.593)

8. Aqua steril pro injeksi

Pemerian	Cairan jernih; tidak berwarna; tidak berbau. (Farmakope Indonesia Edisi IV hlm.112)
Kelarutan	Dapat bercampur dengan pelarut polar lainnya. (Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6 th ed., 2009 hlm.766)

Stabilitas	Stabil di semua keadaan fisik (padat, cair maupun gas). (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> . 6 th ed., 2009 hlm.766)
Kegunaan	Pelarut. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> . 6 th ed., 2009 hlm.766)
Inkompatibilitas	Air dapat bereaksi dengan obat dan berbagai excipien yang rentan akan hidrolisis (terjadi penguraian jika terdapat air dan kelembapan) pada peningkatan temperatur. Air bereaksi secara kuat dengan logam alkali dan bereaksi cepat dengan logam alkali tanah dan oksidanya seperti Kalsium oksida dan Magnesium oksida. Air juga bereaksi dengan garam anhidrat membentuk hidrat. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> . 6 th ed., 2009 hal.768)

9. Formula yang Diusulkan

No.	Nama Bahan	Jumlah	Kegunaan
1.	Asiklovir	3 %	Zat aktif
2.	Vaselin flavum	10 %
3.	Metil paraben	0,18 %
4.	Propil paraben	0,02 %
5.	Cetostearyl alkohol	10 %
6.	10 %	Emolien
7.	0,1 %	Antioksidan
8.	Propilenglikol	15 %
9.	<i>Aqua pro injeksi</i>	Ad 100 %	Pembawa

IV. PERHITUNGAN TONISITAS/OSMOLARITAS DAN DAPAR

Cat: sediaan krim tidak perlu isoosmol dan isotonis karena sediaan bukan merupakan sediaan parenteral

V. PERSIAPAN ALAT/WADAH/BAHAN

1. Alat

Nama Alat	Cara Sterilisasi	Waktu Sterilisasi	Jumlah
Gelas kimia 100 ml	2
Gelas kimia 50 ml	2
Gelas ukur 10 ml	1
Cawan	5
Kaca arloji	4
Batang pengaduk	5

Nama Alat	Cara Sterilisasi	Waktu Sterilisasi	Jumlah
Erlenmeyer	1
Mortir dan stamper besar	@ 2
Mortir dan stamper kecil	@ 1
Pipet tetes	4
Karet pipet	4
Termometer	-
Sudip	4
Spatel	6
Kertas perkamen	7
Pinset	2
Aluminium foil	4

2. Wadah

No.	Nama alat	Jumlah	Cara sterilisasi (lengkap)
1.	Tube logam	1
2.	Tutup tube	1

Bahan

No.	Nama bahan	Jumlah	Cara sterilisasi (lengkap)
1.	Asiklovir	0,495 g
2.	Vaselin flavum	1,8 g
3.	Metil paraben	0,0324 g
4.	Propil paraben	0,0036 g
5.	Cetostearyl alkohol	1,8 g
6.	Parafin liquidum	1,8 g
7.	BHT	0,018 g
8.	Propilenglikol	2,7 g
9.	Aqua pro injeksi	9,306 g

VI. PENIMBANGAN BAHAN

Penimbangan

Dibuat 3 tube (@ 5 g)

Total volume/berat sediaan yang dibuat = 3 x 5 gram = gram

Dalam pembuatan sediaan digunakan metode triturasi (zat aktif ditambahkan diakhir) sehingga jumlah basis dilebihkan 20% untuk mengantisipasi kehilangan bahan selama proses pembuatan.

No.	Nama Bahan	Jumlah yang ditimbang
1.	Asiklovirg
2.	Vaselin flavumg
3.	Metil paraben g
4.	Propil paraben g
5.	Cetostearyl alkohol g
6.	Parafin liquidum g
7.	BHT g
8.	Propilenglikol g
9.	<i>Aqua pro injeksi</i> g

VII. PROSEDUR PEMBUATAN

RUANG	PROSEDUR
<i>Grey area</i> (Ruang sterilisasi)	<ol style="list-style-type: none"> Semua alat dan wadah disterilisasi dengan cara masing-masing. <ol style="list-style-type: none"> Gelas kimia, pipet tetes, batang pengaduk, spatel, cawan, kaca arloji, mortir dan stamper, pinset, dan kertas perkamen disterilisasi dengan oven pada suhu 170°C selama 1 jam. Gelas ukur dan tube logam disterilisasi dengan autoklaf pada suhu 121°C selama 15 menit. Tutup tube, karet pipet tetes dan sudip direndam dengan alkohol 70% selama 24 jam. Pembuatan <i>aqua steril pro injeksi</i> 50 ml Aquadest yang disterilkan dengan Autoklaf pada suhu 121°C selama 15 menit. Setelah disterilisasi, semua alat dan wadah dimasukkan ke dalam <i>white area</i> melalui <i>transfer box</i>.
<i>Grey area</i> (Ruang penimbangan)	<ol style="list-style-type: none"> Lakukan penggerusan dan penimbangan untuk masing-masing bahan. <ol style="list-style-type: none"> Asiklovir digerus lalu ditimbang sebanyak g menggunakan kaca arloji steril. Vaselin album ditimbang sebanyak g menggunakan cawan penguap steril. Metil paraben ditimbang sebanyakg dengan menggunakan kaca arloji steril. Propil paraben ditimbang sebanyakg menggunakan kaca arloji steril. Cetostearyl alkohol ditimbang sebanyakg dengan menggunakan cawan penguap steril.

RUANG	PROSEDUR
	<p>f.ditimbang sebanyakg dengan menggunakan cawan penguap steril.</p> <p>g. ditimbang sebanyakg dengan menggunakan kaca arloji steril.</p> <p>h. Propilenglikol ditimbang sebanyakg dengan menggunakan cawan penguap steril.</p> <p>2. Kaca arloji dan cawan penguap yang berisi bahan yang telah ditimbang ditutup dengan aluminium foil.</p> <p>3. Bahan baku (zat aktif dan eksipien) dimasukkan ke <i>white area</i> melalui <i>transfer box</i>.</p>
<p><i>White area</i> (Ruang pencampuran di <i>grade</i>)</p>	<p>1. Metil paraben sebanyakg dilarutkan dengan etanol 95% secukupnya dan propil paraben sebanyakg dilarutkan dalam etanol secukupnya.</p> <p>2. Propilenglikol sebanyakg, metil paraben sebanyakg yang telah dilarutkan dan propil paraben sebanyakg yang telah dilarutkan serta <i>aqua pro injeksi</i> sebanyakg dimasukkan ke dalam cawan penguap steril dan dipanaskan hingga suhu 60-70°C (Fase air)</p> <p>3. Vaselin flavum sebanyakg, cetostearyl alkohol sebanyakg, parafin liquidum sebanyakg dimasukkan ke dalam cawan penguap steril (Fase minyak) dan dipanaskan hingga suhu 60-70°C dan hingga semua bahan melebur. Kemudian masukkan sebanyakg ke dalam leburan fase minyak.</p> <p>4. Pada suhu yang sama, fase air dan fase minyak yang telah dipanaskan dicampurkan ke dalam mortir steril yang telah dihangatkan kemudian digerus sampai terbentuk basis krim yang homogen.</p> <p>5. Basis krim didinginkan hingga suhu kamar.</p> <p>6. Timbang basis krim sebanyakg di cawan penguap steril.</p> <p>7. Asiklovir digerus dalam mortir steril dan tambahkan basis yang telah ditimbang tersebut sedikit demi sedikit. Gerus sampai homogen.</p> <p>8. Krim ditimbang di atas kertas perkamen steril sebanyak @gram, kertas perkamen digulung menutupi sediaan krim.</p> <p>9. Gulungan kertas perkamen yang berisi krim kemudian dimasukkan ke dalam tube steril dalam kondisi ujung tube keluar dalam keadaan tertutup. Tekan ujung tube dengan</p>

RUANG	PROSEDUR
	pinset steril dan keluarkan kertas perkamen dengan cara menarik kertas perkamen keluar. 10. Tube ditutup dengan melipat bagian belakang yang terbuka menggunakan pinset steril. 11. Sediaan yang telah ditutup ditransfer ke ruang sterilisasi melalui transfer box.
<i>Grey area</i> (Ruang sterilisasi)	Sediaan disterilisasi menggunakan sterilisasi
<i>Grey area</i> (Ruang evaluasi)	Dilakukan evaluasi sediaan Sediaan diberi etiket dan brosur kemudian dikemas dalam wadah sekunder.

RINGKASAN

- 1) Krim adalah bentuk sediaan setengah padat, mengandung satu atau lebih bahan terlarut atau terdispersi dalam bahan dasar yang sesuai (FI IV, hlm 6).
 Krim adalah sediaan semi solid kental, umumnya berupa emulsi M/A (krim berair) atau emulsi A/M (krim berminyak) (The Pharmaceutical Codex 1994, hlm 134).
 Apabila sediaan ditujukan untuk penggunaan pada luka terbuka yang besar atau pada kulit yang terluka parah, maka krim harus steril. Sediaan harus memenuhi uji sterilitas (BP 1993, hlm. 756).
- 2) Hal yang harus diperhatikan untuk sediaan krim steril antara lain adalah:
 - Sterilitas: bila krim berlabel steril maka harus memenuhi uji sterilitas (BP 1993 hlm.756)
 - Penandaan : bila perlu tertera krim tersebut steril (BP 1988 hlm. 650)
 - Memilih cara pemecahan masalah:
 - Pemilihan basis krim berdasarkan pertimbangan afinitas zat aktif dalam basis digunakan, hal ini akan mempengaruhi pelepasan zat aktif dari pembawanya.
 - Formula basis yang dipilih berdasarkan pertimbangan stabilitas dispersi zat aktif dan kemudahan untuk dioleskan.
 - Pemilihan eksipien yang dibutuhkan berdasarkan pertimbangan kompatibilitas eksipien dengan zat aktif dan basis serta antar eksipien.
 - Untuk sediaan krim steril, dibuat secara aseptik. Zat aktif, basis dan zat pembantu harus disterilkan.

TES2

Pilihlah satu jawaban yang paling tepat!

- 1) Berikut ini merupakan suhu yang tepat untuk proses fusi fase air dan minyak dalam proses pembuatan krim:
 - A. 10 °C
 - B. 30 °C
 - C. 50 °C
 - D. 70 °C
 - E. 90 °C

- 2) Pengawet yang digunakan untuk sediaan krim dipilih berdasarkan alasan yang tepat:
 - A. Memiliki afinitas pada fase luar
 - B. Memiliki afinitas pada fase dalam
 - C. Memiliki afinitas pada kedua fase
 - D. Memiliki afinitas terhadap bahan aktif
 - E. Boleh tidak mengandung pengawet antimikroba

- 3) Trietanolamin (TEA) dalam pembuatan sediaan krim, ditambahkan pada fase:
 - A. Fase air
 - B. Fase minyak
 - C. Fase air dan fase minyak dengan proporsi yang sama
 - D. Fase air dan minyak dengan proporsi fase minyak yang lebih besar
 - E. Fase air dan minyak dengan proporsi fase air yang lebih besar.

- 4) Pembuatan sediaan krim steril memerlukan bahan tambahan antioksidan, dengan alasan:
 - A. Mengandung basis yang mudah teroksidasi
 - B. Mengandung air yang merupakan media pertumbuhan mikroba
 - C. Mengandung fase minyak yang mengandung mikroba
 - D. Bahan aktif tidak terlarut dalam basis
 - E. Bahan aktif tidak tahan panas

- 5) Bentuk sediaan krim dapat berupa minyak dalam air atau air dalam minyak. Sediaan krim steril untuk mata paling baik dibuat dalam bentuk berikut:
 - A. Minyak dalam air agar lebih mudah diencerkan oleh air mata
 - B. Air dalam minyak untuk menyerupai sediaan salep mata steril
 - C. Minyak dalam air bila bahan aktif larut pada fase air
 - D. Air dalam minyak bila bahan aktif mudah teroksidasi
 - E. Minyak dalam air agar tidak menimbulkan pertumbuhan mikroba dalam sediaan.

Kegiatan Praktikum 3

Evaluasi Sediaan Semisolid Steril

Pada kegiatan praktikum ini, Anda akan melakukan evaluasi sediaan semisolid yang telah dibuat sebelumnya. Evaluasi akhir terhadap sediaan yang akan dilakukan meliputi evaluasi fisika, kimia dan biologi.

EVALUASI FISIKA

1. Penampilan/ Organoleptis

Tujuan: Memeriksa kesesuaian warna, bau, tekstur dan melihat pemisahan fase pada krim di mana sedapat mungkin sesuai dengan spesifikasi sediaan yang telah ditentukan selama formulasi.

Prinsip: pemeriksaan bau, warna, tekstur dan pemisahan fase krim menggunakan panca indera.

Penafsiran hasil: warna, bau dan tekstur memenuhi spesifikasi formulasi yaitu
(sesuaikan dengan spesifikasi sediaan yang dibuat) serta tidak terjadi pemisahan fase pada krim.

2. Homogenitas

Tujuan : Menjamin distribusi bahan aktif yang homogen.

Prinsip : Jika dioleskan pada sekeping kaca atau bahan transparan lain yang cocok harus menunjukkan susunan yang homogen.

Penafsiran hasil : Distribusi bahan aktif pada lapisan sediaan di permukaan kaca terlihat merata (homogen).

3. Konsistensi

Tujuan : mengukur konsistensi sediaan.

Prinsip : pengukuran konsistensi krim pada suhu kamar menggunakan viskometer Brookfield Helipath stand dengan spindle dan pada kecepatan (putaran per menit) tertentu.

Hasil : konsistensi dinyatakan dalam cps (centi poise).

4. Stabilitas krim

Dilakukan uji percepatan dengan menggunakan agitasi atau sentrifugasi (*Lachman, Teori dan Praktek Farmasi Industri, hlm.1081*).

5. Isi minimum (FI IV<861>, hlm.997)

Tujuan : menentukan isi minimum sediaan krim.

Prinsip : sebanyak 10 wadah krim dilepas etiketnya, dibersihkan bagian luarnya, dikeringkan dan ditimbang satu per satu. Isi dari masing-masing wadah tersebut dikeluarkan, kemudian wadah dibersihkan, dikeringkan dan ditimbang kembali. Perbedaan antara kedua penimbangan menyatakan bobot bersih isi wadah.

Hasil : Bobot bersih rata-rata isi dari 10 wadah tidak kurang dari bobot yang tertera di etiket, dan tidak satu wadah pun yang bobot bersih isinya kurang dari 90% dari bobot tertera di etiket untuk bobot 60 g atau kurang, dan tidak kurang dari 95% dari bobot yang tertera di etiket untuk bobot lebih dari 60 g dan kurang dari 150 g.
(Jika persyaratan tidak dipenuhi, maka dilakukan uji tambahan terhadap 20 wadah tambahan dengan persyaratan mengacu pada FI IV, hlm. 997).

6. Penentuan tipe emulsi (Martin, Far. Fisika, hlm.1144-1145)

Tujuan : Mengetahui kesesuaian tipe emulsi yang dibuat dengan tipe emulsi yang telah diformulasikan sebelumnya dan melihat kemungkinan terjadinya inversi fase.

Prinsip :

- a. Uji kelarutan zat warna : kelarutan zat warna yang larut dalam air (misalnya metilen biru) dalam salah satu fase emulsi.
- b. Uji pengenceran : ketercampuran atau kelarutan dalam pelarut air.

Penafsiran hasil :

- a. Emulsi M/A bila fase kontinu emulsi terwarnai oleh zat warna larut air (misalnya dengan metilen biru).
- b. Emulsi M/A bila dapat diencerkan dengan pelarut air dan emulsi A/M bila tidak dapat diencerkan dengan pelarut air.

7. Penetapan pH (FI IV<1071>, hlm.1039-1040)

Alat : pH meter

Tujuan : mengetahui pH sediaan sesuai dengan persyaratan yang telah ditentukan.

Prinsip : pengukuran pH cairan uji menggunakan pH meter yang telah dikalibrasi.

Penafsiran hasil : pH sesuai dengan spesifikasi formulasi sediaan yaitu

8. Uji pelepasan bahan aktif dari sediaan

9. Uji kebocoran tube (FI IV, hlm. 1086) Uji ini dilakukan kalau memang menggunakan tube sebagai kemasan primer krim

Tujuan : memeriksa keutuhan kemasan untuk menjaga sterilitas dan volume serta kestabilan sediaan.

Prinsip : 10 tube sediaan dibersihkan dan dikeringkan baik-baik bagian luarnya dengan kain penyerap, lalu tube diletakkan secara horizontal di atas kain penyerap di dalam oven dengan suhu diatur pada $60^{\circ} \pm 3^{\circ}\text{C}$ selama 8 jam.

Hasil : tidak boleh terjadi kebocoran yang berarti selama atau setelah pengujian selesai. Abaikan bekas krim yang diperkirakan berasal dari bagian luar dimana terdapat lipatan dari tube atau dari bagian ulir tutup tube. Jika terdapat kebocoran pada 1 tube tetapi tidak lebih dari 1 tube, ulangi pengujian dengan 20 tube tambahan. Uji memenuhi syarat jika: tidak ada satu pun kebocoran diamati dari 10 tube uji pertama, atau kebocoran yang diamati tidak lebih dari 1 dari 30 tube yang diuji.

Evaluasi Kimia

1. Identifikasi (d disesuaikan dengan yang tertera pada monografi)
2. Uji penetapan kadar (d disesuaikan dengan yang tertera monografi)

Evaluasi Biologi

1. **Uji efektivitas pengawet antimikroba** (khusus untuk formula yang menggunakan pengawet) (FI IV <61>, hlm 854-855)

Tujuan : Menentukan efektifitas pengawet antimikroba yang ditambahkan pada sediaan dosis ganda yang dibuat dengan dasar atau bahan pembawa berair .

Prinsip : Pengurangan jumlah mikroba yang dimasukkan ke dalam sediaan yang mengandung pengawet dalam selang waktu tertentu dapat digunakan sebagai parameter efektifitas pengawet dalam sediaan. Inokulasi mikroba pada sediaan dengan cara menginkubasi tabung bakteri biologik (*Candida Albicans*, *Aspergillus Niger*, *Pseudomonas aeruginosa* dan *Staphylococcus aureus*) yang berisi sampel dari inokula pada suhu 20-25C dalam media Soybean-Casein Digest Agar.

Penafsiran hasil:

Suatu pengawet dinyatakan efektif di dalam sampel yang diuji, jika:

- a. Jumlah bakteri viabel pada hari ke-14 berkurang hingga tidak lebih dari 0,1% dari jumlah awal.
- b. Jumlah kapang dan khamir viabel selama 14 hari pertama adalah tetap atau kurang dari jumlah awal.
- c. Jumlah tiap mikroba uji selama hari tersisa dari 28 hari pengujian adalah tetap atau kurang dari bilangan yang disebut pada a dan b.

2. **Penetapan Potensi Antibiotik secara Mikrobiologi** (khusus jika zat aktif antibiotik)(FI IV, 891-899) lihat juga suplemen FI IV <131>, hlm 1519-1527

Tujuan : untuk memastikan aktivitas antibiotik tidak berubah selama proses pembuatan dan menunjukkan daya hambat antibiotik terhadap mikroba.

Prinsip : Pengukuran hambatan pertumbuhan biakan mikroba oleh antibiotik dalam sediaan yang ditambahkan ke dalam media padat atau cair yang mengandung biakan mikroba berdasarkan metode lempeng atau metode turbidimetri.

Penafsiran hasil :

Potensi antibiotik ditentukan dengan menggunakan metode garis lurus transformasi log dengan prosedur penyesuaian kuadrat terkecil dan uji linieritas (FI IV, hlm 898). Harga KHM yang makin rendah, makin kuat potensinya. Pada umumnya antibiotik yang berpotensi tinggi mempunyai KHM yang rendah dan diameter hambat yang besar.

3. **Uji Sterilitas** (FI IV, hlm. 855-863) lihat juga suplemen FI IV <71>, 1512-1519

Tujuan : menetapkan apakah sediaan yang harus steril memenuhi syarat berkenaan dengan uji sterilitas seperti tertera pada masing-masing monografi.

Prinsip : Menguji sterilitas suatu bahan dengan melihat ada tidaknya pertumbuhan mikroba pada inkubasi bahan uji menggunakan cara inokulasi langsung atau filtrasi dalam medium Tioglikonat cair dan Soybean Casein Digest. Prosedur uji dapat menggunakan teknik inokulasi langsung ke dalam media pada 30-35°C selama tidak kurang dari 7 hari.

Hasil:

Tahap Pertama: Memenuhi syarat uji jika pada interval waktu tertentu dan pada akhir periode inkubasi, diamati tidak terdapat kekeruhan atau pertumbuhan mikroba pada permukaan, kecuali teknik pengujian dinyatakan tidak absah. Jika ternyata uji tidak absah, maka dilakukan pengujian Tahap Kedua.

Tahap Kedua: Memenuhi syarat uji jika tidak ditemukan pertumbuhan mikroba pada pengujian terhadap minimal 2 kali jumlah sampel uji tahap I.

Pengujian sterilitas sediaan krim digolongkan menjadi dua bagian, yaitu: Salep dan minyak yang tidak larut dalam isopropyl miristat (FI IV hlm 859-860). Salep dan minyak yang larut dalam isopropyl miristat (FI IV hlm.862)

RINGKASAN

Evaluasi akhir terhadap sediaan yang akan dilakukan meliputi evaluasi fisika, kimia dan biologi.

1. Evaluasi fisika sediaan semisolid steril terdiri dari:
2. Organoleptik
3. Homogenitas
4. Konsistensi
5. Stabilitas
6. Isi minimum
7. Penetapan tipe emulsi (untuk sediaan krim)
8. Penetapan pH
9. Uji pelepasan bahan aktif dari sediaan
10. Uji kebocoran tube

Evaluasi kimia sediaan semisolid steril:

1. Identifikasi
2. Uji penetapan kadar

Evaluasi biologi sediaan semisolid steril antara lain:

1. Uji efektivitas pengawet antimikroba
2. Penetapan potensi antibiotik secara mikrobiologi
3. Uji sterilitas

TES3

Pilihlah satu jawaban yang paling tepat!

- 1) Uji konsistensi fisik sediaan semisolid dapat dilakukan dengan melakukan pengujian viskositas dengan alat Brookfield. Satuan viskositas yang didapat adalah:
 - A. Centi meter
 - B. Centi poise
 - C. Mili meter
 - D. Mili poise
 - E. Mili gram

- 2) Bila hasil pengujian isi minimum dari 10 wadah krim 10 gram berturut-turut adalah: 9,5; 9,8; 9,7; 10,1; 9,2 ; 9,1; 9,5 ; 10,3; 9,3; 9,0. Maka bagaimana interpretasi uji isi minimum sediaan tersebut?
 - A. Memenuhi syarat
 - B. Tidak memenuhi syarat

- C. Perlu dilakukan uji tambahan terhadap 10 wadah
 - D. Perlu dilakukan uji tambahan terhadap 20 wadah
 - E. Perlu dilakukan uji tambahan terhadap 30 wadah
- 3) Pada uji tipe emulsi menggunakan metilen blue, bila krim menunjukkan warna biru pada seluruh krim, maka fase dari sediaan adalah:
- A. Air dalam minyak
 - B. Minyak dalam air
 - C. Tidak dapat diinterpretasikan
 - D. Dapat berupa minyak/air atau sebaliknya
 - E. Perlu dilakukan pengujian ulang dengan uji pengenceran
- 4) Dalam pengujian efektivitas pengawet antimikroba, suatu pengawet dinyatakan efektif di dalam sampel yang diuji jika:
- A. Jumlah bakteri non viabel pada hari ke-14 berkurang hingga tidak lebih dari 0,1% dari jumlah awal.
 - B. Jumlah bakteri viabel pada hari ke-14 berkurang hingga tidak lebih dari 0,1% dari jumlah awal.
 - C. Jumlah bakteri viabel pada hari ke-28 berkurang hingga tidak lebih dari 0,1% dari jumlah awal.
 - D. Jumlah kapang dan khamir viabel selama 28 hari pertama adalah tetap atau kurang dari jumlah awal.
 - E. Jumlah tiap mikroba uji selama hari tersisa dari 28 hari pengujian adalah lebih dari bilangan yang disebut poin sebelumnya.
- 5) Berikut ini merupakan pengujian untuk sediaan salep steril, kecuali:
- A. Uji stabilitas
 - B. Uji sterilitas
 - C. Uji isi minimum
 - D. Uji tipe emulsi
 - E. Uji identifikasi

Glosarium

- BP : British Pharmacope
FI : Farmakope Indonesia
mOsm/L : Mili osmol per liter
BM : Bobot molekul
°C : Derajat Celcius
LAL : *Limulus Amebocyte Lysate*
E : Ekuivalensi terhadap NaCl
Bioburden : Jumlah mikroorganisme awal sebelum dilakukan sterilisasi sediaan

Daftar Pustaka

- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1978. *Formularium Nasional Edisi Kedua*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Halaman 323.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Halaman 173-174; 519-521; 1044.
- Lachman, Leon.(1993) *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications Volume 2*, 2nd edition, New York: Marcell Dekker Inc. hal: 561
- Lukas, Stefanus. 2006. *Formulasi Steril*. Yogyakarta: Andi Offset. Halaman 61, 81.
- Lund, W. 1994. *The Pharmaceutical Codex 12th Edition*. London: The Pharmaceutical Press. Halaman 101.
- Rowe, Raymond C., Sheskey, Paul J., Quinn, Marian E.. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Edition*. London: The Pharmaceutical Press. Halaman 637-639.
- Sweetman, Sean C., 2009. *Martindale 36th Edition*. London: The Pharmaceutical Press. Halaman 2414.
- Syamsuni .2007. Ilmu Resep. Penerbit Buku Kedokteran EGC : Jakarta
- The Council of The Pharmaceutical Society of Great Britain. *The Pharmaceutical Codex, 12thed, Principles and Practice of Pharmaceutics.*, 1994. London: The Pharmaceutical Press (hal 164)
- The Department of Health, Social Service and Public Safety. British Pharmacopoeia 2002. London. Halaman 1889.
- Wendy L. Hulsea, Robert T. Forbes A, Michael C. Bonner a, Matthias Getrost
- Hulsea, W.L., Forbes, R.T., Bonner, M.S., Getrost, M. (2009). Influence of protein on mannitol polymorphic form produced during co-spray drying. *International Journal of Pharmaceutics* 382 (2009) 67–72
- Departemen Farmakologi dan Terapi FKUI.2007.*Farmakologi dan Terapi Edisi 5*.Jakarta:Balai Penerbit FKUI .

MODUL V

PEMBUATAN SEDIAAN OBAT TETES STERIL

PENDAHULUAN

Pada modul sebelumnya, Anda dipandu untuk dapat membuat hampir semua bentuk sediaan steril. Dalam modul praktikum ketujuh ini, Anda akan mempraktekkan pembuatan sediaan steril dalam bentuk obat tetes. Obat tetes steril dapat berupa Obat Tetes Mata (OTM), Obat Tetes Telinga (OTT) dan Obat Tetes Hidung (OTH). Sediaan mata dapat berupa OTM, karena berdasarkan kompendial, sediaan mata adalah sediaan cair steril, semipadat atau padat yang ditujukan untuk penggunaan pada bola mata atau konjungtiva atau dimasukkan ke dalam kantung mata (BP Commission, 2009).

Sedangkan larutan tetes telinga atau larutan otic menurut Farmakope Indonesia edisi IV adalah larutan yang mengandung air atau gliserin atau pelarut lain dan bahan pendispersi, untuk penggunaan pada telinga luar misalnya larutan otic benzokain dan antipirin, larutan otic neomisin dan polimiksin sulfat dan larutan otic hidrokortison. Tetes telinga dapat berupa bentuk larutan, suspensi atau salep yang digunakan pada telinga dengan cara diteteskan atau dimasukkan dalam jumlah kecil ke dalam saluran telinga untuk melepaskan kotoran telinga (lilin telinga) atau untuk mengobati infeksi, peradangan atau rasa sakit (Ansel, 1989). Sediaan hidung adalah cairan, semisolid atau sediaan padat yang digunakan pada rongga hidung untuk memperoleh suatu efek sistemik atau lokal. Berisi satu atau lebih bahan aktif (BP Commission, 2002).

Keterampilan dalam membuat sediaan obat tetes steril penting untuk Anda miliki sehingga Anda dapat melaksanakan pembuatan obat tetes steril di industri farmasi. Agar kompetensi belajar praktikum ini tercapai maka Anda diharapkan mengerjakan semua tugas secara berurutan dari Kegiatan Praktikum 1 hingga Kegiatan Praktikum 3.

Pada kegiatan praktikum 1, Anda akan dipandu dalam pembuatan sediaan Obat tetes Mata dengan bahan aktif Atropin Sulfat 2,4% dengan jurnal yang sudah terisi dengan lengkap. Dalam pelaksanaannya, sebelum memulai praktikum Anda diminta untuk mempelajari alur praktikum dan terpenting adalah prosedur pembuatan sediaan. Setelah melaksanakan praktikum ini, pada kegiatan Praktikum 2, Anda akan dipandu untuk membuat sediaan Obat Tetes Telinga Hidrokortison Asetat 0,5%, akan tetapi terlebih dahulu Anda harus mengisi jurnal dengan mengacu pada contoh pada Kegiatan Praktikum 1. Pada Kegiatan Praktikum 3, akan dipelajari evaluasi sediaan Obat Tetes Steril.

Setelah melakukan praktikum ini, Anda diharapkan untuk dapat:

1. Melakukan perhitungan penimbangan bahan aktif dan bahan tambahan untuk membuat sediaan obat tetes steril

2. Menuliskan perhitungan tonisitas sediaan steril
3. Menuliskan prosedur pembuatan sediaan obat tetes steril
4. Melakukan pembuatan sediaan obat tetes steril
5. Melakukan evaluasi sediaan obat tetes steril

Agar kompetensi di atas dapat dicapai dengan baik, maka materi dalam modul praktikum ini dikemas dalam 3 (tiga) kegiatan praktikum sebagai berikut.

Kegiatan Praktikum 1. Pembuatan Sediaan Obat Tetes Mata Atropin Sulfat 2,4%

Kegiatan Praktikum 2. Pembuatan Sediaan Obat Tetes Telinga Hidrokortison Asetat 0,5%

Kegiatan Praktikum 3. Evaluasi Sediaan Obat Tetes Steril

Kegiatan Praktikum 1

Pembuatan Sediaan Obat Tetes Mata Atropin Sulfat 2,4%

Atropin merupakan derivat-tropan yang merupakan campuran rasemis (bentuk-dl) yang berkhasiat antikolinergik kuat dan merupakan antagonis khusus dari efek muskarinik Ach. Atropin sebagai midriatikum kerja panjang (sampai beberapa hari) (Tjay, 2007). Atropin (campuran d- dan l-hiosiamin) terutama ditemukan pada *Atropa belladonna* dan *Datura stramonium* (Farmakologi dan terapi, 2007).

Mekanisme kerja alkaloid belladonna adalah menghambat *M.constrictor pupillae* dan *M.ciliaris* lensa mata sehingga menyebabkan midriasis dan sikloplegia (paralisis mekanisme akomodasi). Midriasis mengakibatkan fotofobia sedangkan sikloplegia menyebabkan hilangnya kemampuan melihat jarak dekat (Farmakologi dan terapi, 2007).

Alkaloid belladonna mudah diserap di semua tempat, kecuali di kulit. Pemberian atropin sebagai obat tetes mata, terutama pada anak dapat menyebabkan absorpsi dalam jumlah yang cukup besar lewat mukosa nasal sehingga menimbulkan efek sistemik dan bahkan keracunan. Untuk mencegah hal ini perlu dilakukan penekanan kantung internus mata setelah penetasan obat agar larutan atropin tidak masuk ke rongga hidung, terserap dan menyebabkan efek sistemik (Farmakologi dan terapi, 2007).

Dosis dewasa : 1 sampai 2 tetes 0,5% menjadi 1% larutan, 4 kali sehari

Dosis Anak-anak: 1 sampai 2 tetes 0,5% larutan, 3 kali sehari (Tatro, 2003).

I. PREFORMULASI ZAT AKTIF ATROPIN

Pemerian	Hablur tidak berwarna atau serbuk hablur putih, mengembang di udara kering, perlahan-lahan terpengaruh oleh cahaya. (Farmakope Indonesia Edisi IV hlm.115)
Kelarutan	Sangat mudah larut dalam air, mudah larut dalam etanol, terlebih dalam etanol mendidih, mudah larut dalam gliserin. (Farmakope Indonesia Edisi IV hlm.115)
Stabilitas	
Panas	Meleleh pada suhu 190°C dengan dekomposisi setelah pengeringan suhu 135°C selama 13 menit (The Pharmaceutical Codex twelve edition hlm.748)
Hidrolisis/Oksidasi	Dalam bentuk larutan, atropin terhidrolisis menjadi tropin dan asam tropic, dekomposisi pada suhu ruangan terjadi sangat lambat. (The Pharmaceutical Codex twelve edition hlm.749)
Cahaya	Perlahan-lahan terpengaruh cahaya dan harus terlindung cahaya (Farmakope Indonesia Edisi IV hlm.115)

pH sediaan ophtalmik	3,5-6,0 (USP30-NF25)
pH identifikasi zat aktif	4,5-6,2 (Atropin sulfat 2% w/v dalam larutan) (The Parmaceutical Codex twelve edition hlm.749)
Penyimpanan	Dalam wadah tertutup rapat (Farmakope Indonesia Edisi IV hlm.116)
Kesimpulan :	Bentuk zat aktif yang digunakan (basa/asam/garam/ester) : Garam
Bentuk sediaan (lar/susp/emulsi/serbuk rekonstitusi) : Larutan	
Cara sterilisasi sediaan :	Sterilisasi panas basah dengan autoklaf dengan suhu 121°C selama 15 menit
Kemasan :	D hlm.116)

II. PERMASALAHAN DAN PENYELESAIAN MASALAH

No.	Permasalahan	Penyelesaian
1.	Pemberian obat tetes mata steril langsung diteteskan di balik kelopak mata.	Rute pemberiannya secara <i>guttae</i> .
2.	Sediaan tetes mata harus dapat bercampur dengan konsentrasi dalam tubuh.	Sediaan tetes mata perlu ditambahkan NaCl sebagai pengisotonis.
3.	Sediaan ini dibuat <i>multiple dose</i> .	Perlu ditambahkan Benzalkonium klorida sebagai pengawet.
4.	Sediaan ini menggunakan Benzalkonium klorida sebagai pengawet dan dapat teroksidasi oleh logam.	Pengawet dikombinasi dengan dinatrium EDTA yang dapat digunakan sebagai pengkelat untuk meningkatkan aktivitas pengawet.
6.	Atropin sangat sedikit larut dalam air.	Digunakan Atropin sulfat yang sangat mudah larut dalam air
7.	Atropin sulfat sangat mudah larut dalam air.	Sehingga digunakan <i>aqua pro injeksi</i> sebagai pelarut.
8.	Sediaan obat tetes mata diharapkan bisa memperpanjang waktu kontak antara sediaan dengan kornea mata.	ditambahkan polivinil alkohol sebagai peningkat viskositas agar jumlah bahan aktif yang berpenetrasi semakin tinggi.
9.	pH sediaan ophtalmik Atropin sulfat 3,5-6,0 dan perlu dipertahankan.	Ditambahkan dapar asetat yang digunakan sebagai dapar untuk menjamin stabilitas sediaan.
11.	Untuk mencegah kehilangan obat selama proses produksi.	sediaan dilebihkan 10% dari volume total sediaan.

No.	Permasalahan	Penyelesaian
12.	Sediaan dibuat untuk mencapai pH target sediaan yaitu 5	Ditambahkan NaOH 0,1 N dan HCl 0,1 N sebagai <i>adjust pH</i> (bila perlu).
13.	Dilihat dari stabilitas panas, sediaan obat tetes mata yang mengandung Atropin sulfat sebagai zat aktif akan meleleh pada suhu 190°C dengan dekomposisi setelah pengeringan suhu 135°C.	Sediaan ini disterilisasi dengan autoklaf pada suhu 121°C selama 15 menit.

III. PREFORMULASI EKSIPIEN

1. Natrium klorida (NaCl)

Pemerian	Serbuk kristal putih; tidak berwarna; rasa asin; hablur berbentuk kubus. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> . 6 th ed., 2009 hlm.637)
Kelarutan	Sedikit larut dalam etanol, larut dalam gliserin 1:10, larut dalam etanol (95%) 1:250, larut dalam air 1:2,8 dan 1:2,6 pada suhu 100°C. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> . 6 th ed., 2009 hlm.639)
Stabilitas Panas	Stabil terhadap panas dimana Natrium Klorida dapat disterilisasi dengan Autoklaf. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> . 6 th ed., 2009 hlm.639)
Hidrolisis/Oksidasi	Oksidasi : Stabil di udara (<i>Farmakope Indonesia Edisi IV hlm.584</i>)
Cahaya	Stabil terhadap cahaya (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> . 6 th ed., 2009 hlm.639)
pH sediaan injeksi	4,5-7,0 (<i>USP30-NF25</i>)
Kegunaan	Agen tonisitas (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> . 6 th ed., 2009 hlm.637)
Inkompatibilitas	Natrium Klorida bersifat korosif. Dapat bereaksi membentuk endapan dengan garam perak, timbal dan merkuri. Agen oksidator kuat yang membebaskan klorin. Kelarutan Metil paraben menurun dalam larutan Natrium Klorida dan viskositas gel karbomer dan larutan dari hidrosietil selulosa dan hidrosipropil selulosa berkurang dengan penambahan Natrium Klorida. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> . 6 th ed., 2009 hlm.639)

2. Benzalkonium klorida

Pemerian	Serbuk amorf warna putih atau putih kekuningan, gel atau serpihan agar-agar, higroskopis, memiliki bau aromatik yang ringan dan rasa sangat pahit. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> . 6 th ed., 2009 hlm.56)
Kelarutan	Praktis tidak larut dalam eter, sangat larut dalam aseton, etanol (95%), metanol, propanol dan air. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> . 6 th ed., 2009 hlm.57)
Stabilitas Panas	Stabil pada rentang suhu yang dapat disterilkan dengan autoklaf tanpa kehilangan efektivitas. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> . 6 th ed., 2009 hlm.57)
Hidrolisis/Oksidasi	Dipengaruhi oleh logam dan udara. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> . 6 th ed., 2009 hlm.57)
Cahaya	Dapat dipengaruhi oleh cahaya, harus terlindung dari cahaya. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> . 6 th ed., 2009 hlm.57)
pH identifikasi	5,0-8,0 untuk 10% larutan (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> . 6 th ed., 2009 hlm.57)
Kegunaan	Pengawet/antimikroba (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> . 6 th ed., 2009 hlm.56)
Inkompatibilitas	Inkompatibel dengan aluminium, surfaktan anionik, sitrat, fluorescein, hidrogen peroksida, hypromellose, iodida, kaolin, lanolin, nitrat, surfaktan nonionik dalam konsentrasi tinggi, permanganat, protein, salisilat, garam perak, sulfonamida, seng oksida, seng sulfat, beberapa campuran karet, dan beberapa campuran plastik. Benzalkonium klorida telah terbukti teradsorpsi pada berbagai membran penyaringan, terutama yang hidrofobik atau anionik. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> . 6 th ed., 2009 hlm.57)

3. Na₂EDTA (Dinatrium EDTA)

Pemerian	Kristal putih, tidak berbau, rasa sedikit asam. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> . 6 th ed., 2009 hlm.243)
Kelarutan	Praktis tidak larut dalam kloroform dan eter, sedikit larut dalam etanol 95%, larut dalam air 1:11. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> . 6 th ed., 2009 hlm.243)
Stabilitas	Garam edetat lebih stabil daripada asam etilenadiaminatetraasetat. Namun, disodium dihidrat edetat kehilangan air ketika dipanaskan sampai 120°C. Larutan disodium edetat dapat disterilisasi dengan autoklaf, dan harus disimpan dalam wadah alkali bebas. Dinatrium edetat bersifat higroskopis dan tidak stabil bila terkena kelembaban.

	<i>(Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.243)</i>
Kegunaan	<i>Chelating agent</i> <i>(Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.242)</i>
Inkompatibilitas	Dinatrium edetat sebagai asam lemah, menghilangkan karbon dioksida dari karbonat dan bereaksi dengan logam untuk membentuk hidrogen. Kompatibel dengan oksidator kuat, basa kuat, ion logam dan paduan logam <i>(Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.243)</i>

4. Na.-metabisulfit

Pemerian	Hablur putih atau serbuk hablur putih kekuningan, berbau belerang dioksida. <i>(Farmakope Indonesia Edisi IV hlm.596)</i>
Kelarutan	Mudah larut dalam air dan dalam gliserin, sukar larut dalam etanol. <i>(Farmakope Indonesia Edisi IV hal.596)</i>
Stabilitas	Pada paparan udara dan kelembaban, natrium metabisulfit secara perlahan teroksidasi menjadi natrium sulfat dengan disintegrasi kristal. Penambahan asam kuat padat membebaskan sulfur dioksida. Dalam air, natrium metabisulfit segera dikonversi ke sodium (Na^+) dan bisulfit (HSO_3^-) Ion. Larutan natrium metabisulfit juga terurai di udara, terutama pada pemanasan. Larutan yang akan disterilkan dengan autoklaf harus diisi ke dalam wadah di mana udara telah digantikan dengan gas inert, seperti nitrogen. Penambahan dextrose berpengaruh dalam penurunan stabilitas metabisulfit. Natrium metabisulfit harus terlindung dari cahaya. <i>(Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.654)</i>
Kegunaan	Antioksidan <i>(Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.654)</i>
Inkompatibilitas	Natrium metabisulfit bereaksi dengan simpatomimetik dan obat lain turunan alkohol ortho- atau para- hydroxybenzyl untuk membentuk turunan asam sulfonat memiliki sedikit atau tidak ada aktivitas farmakologis. Obat-obatan yang paling penting tunduk pada inaktivasi ini adalah epinefrin (adrenalin) dan turunannya. Selain itu, natrium metabisulfit tidak kompatibel dengan kloramfenikol. Natrium metabisulfit dapat bereaksi dengan karet botol <i>multidose</i> <i>(Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.654-655)</i>

5. Polivinil alkohol

Pemerian	Serbuk granul, warna putih atau krem, tidak berbau. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.564</i>)
Kelarutan	Larut dalam air, sangat sedikit larut dalam etanol 95%, tidak larut dalam pelarut organik. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.564</i>)
Stabilitas	Polivinil alkohol stabil jika disimpan dalam wadah kedap udara, ditempat sejuk dan kering. Polivinil alkohol terdegradasi secara lambat pada suhu 100°C dan terdegradasi secara cepat pada suhu 200°C. Polivinil alkohol akan stabil jika terpapar cahaya. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.565</i>)
Kegunaan	Peningkat viskositas (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.565</i>)
Inkompatibilitas	Polivinil alkohol mengalami reaksi khas dengan gugus hidroksi sekunder, seperti esterifikasi. Terurai dengan asam kuat, larut dalam asam lemah dan basa. Inkompatibel pada konsentrasi tinggi dengan garam anorganik, terutama sulfat dan fosfat, Gelling polivinil alkohol dapat terjadi jika adanya borak. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.565</i>)

6. CH₃COOH

Pemerian	Cairan jernih; tidak berwarna; berbau khas; menusuk; rasa asam yang tajam. (<i>Farmakope Indonesia Edisi IV hlm.46</i>)
Kelarutan	Dapat bercampur dengan air, etanol, dan gliserol. (<i>Farmakope Indonesia Edisi IV hlm.46</i>)
Stabilitas	Asam asetat harus disimpan dalam wadah kedap udara, ditempat sejuk dan kering. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.5</i>)
Kegunaan	<i>Acidifying agent.</i> (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.5</i>)
Inkompatibilitas	Asam asetat beraksi dengan zat <i>alkaline</i> . (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.5</i>)

7. CH₃COONa

Pemerian	Kristal transparan atau kristal bergranul dengan sedikit bau asam asetat. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.621</i>)
Kelarutan	Larut dalam 1:0,8 air, 1:20 dalam etanol 95% (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.621</i>)
Stabilitas	Natrium asetat disimpan dalam wadah kedap udara.

	<i>(Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.621)</i>
Kegunaan	<i>Buffering agent</i> <i>(Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.621)</i>
Inkompatibilitas	Natrium asetat bereaksi dengan komponen asam dan basa dan bereaksi dengan fluorin, potasium nitrat, dan diketene. <i>(Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.621)</i>

8. Asam Klorida (HCl)

Pemerian	Cairan tidak berwarna; berasap; bau merangsang. <i>(Farmakope Indonesia Edisi IV hlm.49)</i>
Kelarutan	Bercampur dengan air, larut dalam dietileter, etanol (95%) dan metanol. <i>(Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.308)</i>
Stabilitas	Asam klorida harus disimpan dalam wadah tertutup baik dari gelas atau wadah inert lainnya pada suhu 30°C. Penyimpanan yang berdekatan dengan alkalis logam dan sianida. <i>(Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.308)</i>
Kegunaan	<i>Acidifying agent</i> <i>(Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.308)</i>
Inkompatibilitas	Asam klorida bereaksi hebat dengan alkali. Bereaksi dengan logam dan membebaskan hidrogen. <i>(Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.308)</i>

9. Natrium Hidroksida (NaOH)

Pemerian	Putih atau praktis putih, massa melebur, berbentuk pellet, serpihan atau batang atau bentuk lain, keras, rapuh dan menunjukkan pecahan hablur. <i>(Farmakope Indonesia Edisi IV Hlm.589)</i>
Kelarutan	Mudah larut dalam air dan dalam etanol. <i>(Farmakope Indonesia Edisi IV Hlm.589)</i>
Stabilitas	Natrium Hidroksida disimpan dalam wadah kedap udara non metalik, ditempat sejuk dan kering. Ketika terpapar udara, Natrium Hidroksida menyerap uap dan cairan dengan cepat, tetapi menjadi padat kembali karena absorpsi Karbondioksida dan pembentukan Sodium Karbonat. <i>(Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.649)</i>
Kegunaan	<i>Alkalizing agent</i> <i>(Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.648)</i>
Inkompatibilitas	Natrium Hidroksida merupakan basa kuat dan tidak kompatibel dengan senyawa yang mudah mengalami hidrolisis atau oksidasi. Akan bereaksi dengan asam, ester dan eter terutama

	larutan yang mengandung air. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> . 6 th ed., 2009 hlm.649)
--	---

10. Aqua steril pro injeksi

Pemerian	Cairan jernih; tidak berwarna; tidak berbau. (<i>Farmakope Indonesia Edisi IV hlm.112</i>)
Kelarutan	Dapat bercampur dengan pelarut polar lainnya. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> . 6 th ed., 2009 hlm.766)
Stabilitas	Stabil di semua keadaan fisik (padat, cair maupun gas). (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> . 6 th ed., 2009 hlm.766)
Kegunaan	Pelarut. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> . 6 th ed., 2009 hlm.766)
Inkompatibilitas	Air dapat bereaksi dengan obat dan berbagai eksipien yang rentan akan hidrolisis (terjadi penguraian jika dalam keadaan yang terdapat air dan kelembapan) pada peningkatan temperatur. Air bereaksi secara kuat dengan logam alkali dan bereaksi cepat dengan logam alkali tanah dan oksidanya seperti Kalsium oksida dan Magnesium oksida. Air juga bereaksi dengan garam anhidrat menjadi bentuk hidrat. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> . 6 th ed., 2009 hlm.768)

IV. FORMULA YANG DIUSULKAN

No.	Nama Bahan	Jumlah	Kegunaan
1.	Atropin sulfat	2,568 % b/v	Zat aktif
2.	NaCl	0,4604% b/v	Pengisotonis
3.	Benzalkonium klorida	0,01% b/v	Pengawet
4.	Dinatrium EDTA	0,02% b/v	Pengkelat
5.	Na-metabisulfid	0,05% b/v	Antioksidan
6.	Polivinil alkohol	0,25% b/v	Peningkat viskositas
7.	CH ₃ COOH	0,04% b/v	Dapar
8.	CH ₃ COONa	0,1% b/v	Dapar
9.	Larutan HCl 0,1 N	qs v/v	Adjust pH
10.	Larutan NaOH 0,1 N	qs v/v	Adjust pH
11.	Aqua pro injeksi	Ad 100 % v/v	Pembawa

V. PERHITUNGAN TONISITAS/OSMOLARITAS DAN DAPAR

Jenis dapar/kombinasi	Dapar asetat (CH_3COOH dan CH_3COONa)
Target pH	5,4
Kapasitas dapar	0,01
<p>Perhitungan :</p> <p>Garam = CH_3COONa Mr CH_3COONa = 82 Asam = CH_3COOH Mr CH_3COOH = 60 pKa = 4,76</p> $\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$ $5 = 4,76 + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$ $0,24 = \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$ $1,738 = \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \longrightarrow [\text{A}^-] = 1,738 [\text{HA}]$ $\beta = 2,303 \cdot C \cdot \log \frac{[\text{Ka}] \cdot [\text{H}^+]}{([\text{Ka}] + [\text{H}^+])^2}$ $0,01 = 2,303 \cdot C \cdot \log \frac{[10^{-4,76}] \cdot [10^{-5}]}{([10^{-4,76}] + [10^{-5}])^2}$ $0,01 = 2,303 \cdot C \cdot \log \frac{1,738 \times 10^{-10}}{7,496 \times 10^{-10}}$ $0,01 = 2,303 \cdot C \cdot 0,0232$ $0,01 = 0,534 \cdot C$ $C = \frac{0,01}{0,534}$ $= 0,019$	

Jenis dapar/kombinasi	Dapar asetat (CH_3COOH dan CH_3COONa)
<p data-bbox="193 320 389 353">$C = [\text{HA}] + [\text{A}^-]$</p> <p data-bbox="193 405 544 439">$0,019 = [\text{HA}] + 1,738 [\text{HA}]$</p> <p data-bbox="193 490 453 524">$0,019 = 2,738 [\text{HA}]$</p> $\text{[HA]} = \frac{0,019}{2,738}$ <p data-bbox="296 689 523 723">$= 6,939 \times 10^{-3} \text{ M}$</p> <p data-bbox="240 775 639 808">$[\text{A}^-] = 0,019 - 6,939 \times 10^{-3} \text{ M}$</p> <p data-bbox="296 815 432 848">$= 0,012 \text{ M}$</p> $\text{HA} = \frac{g}{\text{Mr}} \times \frac{1000}{V}$ $0,0069 = \frac{g}{60} \times \frac{1000}{50}$ <p data-bbox="236 1133 552 1167">$g = 0,0207 \text{ gram}$</p> $\text{A}^- = \frac{g}{\text{Mr}} \times \frac{1000}{V}$ <p data-bbox="236 1290 268 1323">B-</p> $0,012 = \frac{g}{82} \times \frac{1000}{50}$ <p data-bbox="236 1447 405 1480">$0,584 = 20 \text{ g}$</p> <p data-bbox="288 1532 512 1565">$g = 0,0492 \text{ gram}$</p>	

Perhitungan Tonisitas

$$\text{Atropin sulfat} \frac{1,284 \text{ g}}{50 \text{ ml}} = \frac{2,568 \text{ g}}{100 \text{ ml}} = 2,568 \%$$

$$\begin{aligned} \text{Tonisitas Aminofilin} &= m \times E \\ &= 2,568\% \times 0,12 \\ &= 0,308 \% \end{aligned}$$

Benzalkonium klorida 0,01%

$$\begin{aligned}\text{Tonisitas Benzalkonium klorida} &= m \times E \\ &= 0,01 \% \times 0,18 \\ &= 0,0018\%\end{aligned}$$

Dinatrium EDTA 0,02 %

$$\begin{aligned}\text{Tonisitas Dinatrium EDTA} &= m \times E \\ &= 0,02 \% \times 0,24 \\ &= 0,0048\%\end{aligned}$$

Natrium metabisulfit 0,05 %

$$\begin{aligned}\text{Tonisitas Natrium metabisulfit} &= m \times E \\ &= 0,01 \% \times 0,7 \\ &= 0,035\%\end{aligned}$$

CH₃COOH 0,04%

$$\begin{aligned}E &= 17. \frac{\text{Liso}}{\text{BM}} \\ &= 17. \frac{3,4}{60,05} \\ &= 0,963\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Tonisitas CH}_3\text{COOH} &= m \times E \\ &= 0,04\% \times 0,96 \\ &= 0,038\%\end{aligned}$$

CH₃COONa 0,1%

$$\begin{aligned}\text{Tonisitas CH}_3\text{COONa} &= m \times E \\ &= 0,1 \% \times 0,47 \\ &= 0,047\%\end{aligned}$$

Polivinil alkohol 0,25%

$$\begin{aligned}\text{Tonisitas polivinil alkohol} &= m \times E \\ &= 0,25 \% \times 0,02 \\ &= 0,005\%\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Tonisitas seluruh} &= 0,308 + 0,0018 + 0,0048 + 0,035 + 0,038 + 0,047 + 0,005 \\ &= 0,4396 \%\end{aligned}$$



$$\begin{aligned}\text{NaCl} & \\ &= 0,9\% - 0,4396\% \\ &= 0,4604\%\end{aligned}$$

VI. PERSIAPAN ALAT/WADAH/BAHAN

1. Alat

Nama Alat	Cara Sterilisasi	Waktu Sterilisasi	Jumlah
Gelas kimia 100 ml	Sterilisasi panas kering dengan Oven pada suhu 170°C	1 jam	2
Gelas kimia 50 ml	Sterilisasi panas kering dengan Oven pada suhu 170°C	1 jam	7
Gelas ukur 100 ml	Sterilisasi panas basah dengan autoklaf pada suhu 121°C	15 menit	1
Gelas ukur 10 ml	Sterilisasi panas basah dengan autoklaf pada suhu 121°C	15 menit	1
Kaca arloji	Sterilisasi panas kering dengan Oven pada suhu 170°C	1 jam	2
Batang pengaduk	Sterilisasi panas kering dengan Oven pada suhu 170°C	1 jam	9
Erlenmeyer 100 ml	Sterilisasi panas basah dengan autoklaf pada suhu 121°C	15 menit	2
Corong	Sterilisasi panas kering dengan Oven pada suhu 170°C	1 jam	2
Kertas saring	Sterilisasi panas kering dengan Oven pada suhu 170°C	1 jam	4
Pipet tetes	Sterilisasi panas kering dengan Oven pada suhu 170°C	1 jam	6
Karet pipet	Direndam dengan alkohol 70%	24 jam	6
Termometer	Sterilisasi radiasi	-	1
Spatel	Sterilisasi panas kering dengan Oven pada suhu 170°C	1 jam	6
Kertas perkamen	Sterilisasi panas kering dengan Oven pada suhu 170°C	1 jam	7
Botol 100 ml	Sterilisasi panas kering dengan Oven pada suhu 170°C	1 jam	1
Tutup karet	Direndam dengan alkohol 70%	24 jam	1
Aluminium foil	Sterilisasi panas kering dengan Oven pada suhu 170°C	1 jam	3
Membran filter 0,22µm	Sterilisasi panas kering dengan Oven pada suhu 170°C	1 jam	
Membran filter 0,45µm	Sterilisasi panas kering dengan Oven pada suhu 170°C	1 jam	
Buret	Sterilisasi panas basah dengan	15 menit	1

Nama Alat	Cara Sterilisasi	Waktu Sterilisasi	Jumlah
	autoklaf pada suhu 121°C		
Statif dan klem	-	-	1

2. Wadah

No.	Nama alat	Jumlah	Cara sterilisasi (lengkap)
1.	Wadah OTM	1	Direndam dengan Alkohol 70% selama 24 jam
2.	Tutup wadah OTM	1	Direndam dengan Alkohol 70% selama 24 jam

3. Bahan

No.	Nama bahan	Jumlah	Cara sterilisasi (lengkap)
1.	Atropin sulfat	1,284 g	Sterilisasi panas kering dengan Oven pada suhu 170°C
2.	NaCl	0,2302 g	Sterilisasi panas kering dengan Oven pada suhu 170°C
3.	Benzalkonium klorida	0,005 g	Sterilisasi panas basah dengan Autoklaf pada suhu 121°C selama 15 menit
4.	Dinatrium EDTA	0,01 g	Sterilisasi panas kering dengan Oven pada suhu 170°C
5.	Na-metabisulfit	0,025 g	Sterilisasi panas kering dengan Oven pada suhu 170°C
6.	Polivinil alkohol	0,125 g	Sterilisasi panas kering dengan Oven pada suhu 170°C
7.	CH ₃ COOH	0,02 g	Sterilisasi panas basah dengan Autoklaf pada suhu 121°C selama 15 menit
8.	CH ₃ COONa	0,05 g	Sterilisasi panas kering dengan Oven pada suhu 170°C
9.	Larutan HCl 0,1 N	qs	Sterilisasi panas basah dengan Autoklaf pada suhu 121°C selama 15 menit
10.	Larutan NaOH 0,1 N	qs	Sterilisasi panas basah dengan Autoklaf pada suhu 121°C selama 15 menit
11.	<i>Aqua pro injeksi</i>	ad 50 ml	Sterilisasi panas basah dengan Autoklaf pada suhu 121°C selama 15 menit

VII. PENIMBANGAN BAHAN

Penimbangan

Dibuat 3 botol tetes mata (@ 10ml)

$$V = n.C + 6$$

$$= 3 \times 10,7 + 6$$

$$= 38,1 \text{ ml} \quad \text{dilebihkan 10\%}$$

$$\text{Jadi, } 38,1 \text{ ml} + \left(\frac{10}{100} \times 38,1\right) = 41,91 \text{ ml}$$

Total volume/berat sediaan yang dibuat : 50 ml

Alasan :

Sediaan yang volumenya 10 ml, volume terpindahkan untuk masing-masing wadah sebesar 0,7 ml (Farmakope Indonesia Edisi IV hal.1044) sehingga untuk sediaan 10 ml ketika dimasukkan ke dalam kemasan harus dilebihkan sampai 10,7 ml

Penimbangan dibuat sebanyak 50 ml berdasarkan pertimbangan volume terpindahkan dan untuk mencegah kehilangan selama proses produksi.

No.	Nama Bahan	Jumlah yang Ditimbang
1.	Atropin sulfat	1,284 gram
2.	NaCl	0,2302 gram
3.	Benzalkonium klorida	0,005 gram
4.	Dinatrium EDTA	0,01 gram
5.	Na-metabisulfit	0,025 gram
6.	Polivinil alkohol	0,125 gram
7.	CH ₃ COOH	0,02 gram
8.	CH ₃ COONa	0,05 gram
9.	Larutan NaOH 0,1 N	qs
10.	Larutan HCl 0,1 N	qs
11.	Aqua pro injeksi	48 ml

Atropin sulfat

$$\frac{2,4 \text{ g}}{100 \text{ ml}} \times 50 \text{ ml} = 1,2 \text{ g} + \left(\frac{7}{100} \times 1,2\right)$$

$$= 1,2 \text{ gram} + 0,084 \text{ gram}$$

$$= 1,284 \text{ gram}/50 \text{ ml}$$

Ket : Atropin sulfat dilebihkan 7% untuk memenuhi syarat bahwa yang tertera pada etiket tidak kurang dari 93% dan tidak lebih dari 107%. (USP Convention,2007)

Natrium klorida (NaCl)

$$\frac{0,4604 \text{ g}}{100 \text{ ml}} \times 50 \text{ ml} = 0,2302 \text{ g}$$

Benzalkonium klorida

$$\frac{0,01 \text{ g}}{100 \text{ ml}} \times 50 \text{ ml} = 0,005 \text{ g}$$

Dinatrium EDTA

$$\frac{0,02 \text{ g}}{100 \text{ ml}} \times 50 \text{ ml} = 0,01 \text{ g}$$

Natrium metabisulfit

$$\frac{0,05 \text{ g}}{100 \text{ ml}} \times 50 \text{ ml} = 0,025 \text{ g}$$

Polivinil alkohol

$$\frac{0,25 \text{ g}}{100 \text{ ml}} \times 50 \text{ ml} = 0,125 \text{ g}$$

CH₃COOH

$$\frac{0,04 \text{ g}}{100 \text{ ml}} \times 50 \text{ ml} = 0,02 \text{ g}$$

CH₃COONa

$$\frac{0,1 \text{ g}}{100 \text{ ml}} \times 50 \text{ ml} = 0,05 \text{ g}$$

Aqua pro injeksi

$$= 50 - (1,284 + 0,005 + 0,01 + 0,025 + 0,125 + 0,02 + 0,05 + 0,2302)$$

$$= 50 - 1,7492$$

$$= 48,2508$$

$$= 48 \text{ ml}$$

VIII. PROSEDUR PEMBUATAN

RUANG	PROSEDUR
<p><i>Grey area</i> (Ruang sterilisasi)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Semua alat dan wadah disterilisasi dengan cara masing-masing. <ol style="list-style-type: none"> a. Gelas kimia, pipet tetes, batang pengaduk, spatel, kaca arloji, corong, membran filter 0,22 μm dan 0,45 μm, kertas saring, aluminium foil, dan kertas perkamen disterilisasi dengan oven pada suhu 170°C selama 1 jam. b. Gelas ukur, erlenmeyer, buret, dan botol 100 ml disterilisasi dengan autoklaf pada suhu 121°C selama 15 menit. c. Karet pipet tetes, tutup karet, wadah OTM dan tutup wadah OTM direndam dengan alkohol 70% selama 24 jam.

RUANG	PROSEDUR
	<p>Catatan: gelas kimia dikalibrasi terlebih dahulu sebelum disterilisasi</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Pembuatan <i>air steril pro injeksi</i> 100 ml Aquadest yang disterilkan dengan Autoklaf pada suhu 121°C selama 15 menit. 3. Setelah disterilisasi, semua alat dan wadah dimasukkan ke dalam <i>white area</i> melalui <i>transfer box</i>.
<p><i>Grey area</i> (Ruang penimbangan)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lakukan penimbangan untuk masing-masing bahan. <ol style="list-style-type: none"> a. Atropin sulfat ditimbang sebanyak 1,284 g menggunakan kaca arloji steril, ditutup dengan aluminium foil dan diberi label. b. Benzalkonium klorida ditimbang sebanyak 0,005 g menggunakan kaca arloji steril, ditutup dengan aluminium foil dan diberi label. c. Dinatrium EDTA ditimbang sebanyak 0,01 g menggunakan kaca arloji steril, ditutup dengan aluminium foil dan diberi label. d. Na-metabisulfit ditimbang sebanyak 0,025 g menggunakan kaca arloji steril, ditutup dengan aluminium foil dan diberi label. e. Polivinil alkohol ditimbang sebanyak 0,125 g menggunakan kaca arloji steril, ditutup dengan aluminium foil dan diberi label. f. CH₃COOH ditimbang sebanyak 0,02 g menggunakan kaca arloji steril, ditutup dengan aluminium foil dan diberi label. g. CH₃COONa ditimbang sebanyak 0,05 g menggunakan kaca arloji steril, ditutup dengan aluminium foil dan diberi label. h. NaCl ditimbang sebanyak 0,2277 g menggunakan kaca arloji steril, ditutup dengan aluminium foil dan diberi label. 2. Kaca arloji dan cawan penguap yang berisi bahan yang telah ditimbang dan telah ditutup dengan aluminium foil dimasukkan ke <i>white area</i> melalui <i>transfer box</i>.
<p><i>White area</i> (Ruang pencampuran di <i>grade C</i>)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Siapkan aqua pro injeksi 2. Kembangkan polivinil alkohol sebanyak 0,125 g dalam aqua pro injeksi sebanyak 5 ml, lalu panaskan hingga suhu 90°C, aduk dengan batang pengaduk, tunggu sampai dingin. Kemudian campurkan dengan bahan-

RUANG	PROSEDUR
	<p>bahan lain yang telah dilarutkan.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Atropin sulfat sebanyak 1,284 g dilarutkan dalam 3 ml aqua pro injeksi, masukkan ke dalam gelas kimia 50 ml. Kaca arloji dibilas 2 kali dengan 1 ml aqua pro injeksi, kemudian atropin sulfat yang dilarutkan diaduk dengan batang pengaduk. 4. NaCl sebanyak 0,2277 g dilarutkan dalam 1 ml aqua pro injeksi dalam gelas kimia 50 ml, aduk dengan batang pengaduk. Kaca arloji dibilas 2 kali dengan 1 ml aqua pro injeksi. 5. Benzalkonium klorida sebanyak 0,005 g dilarutkan dalam 2 ml aqua pro injeksi dalam gelas kimia 50 ml, aduk dengan batang pengaduk. Kaca arloji dibilas 2 kali dengan 1 ml aqua pro injeksi. 6. Dinatrium EDTA sebanyak 0,01 g dilarutkan dalam 2 ml aqua pro injeksi dalam gelas kimia 50 ml, aduk dengan batang pengaduk. Kaca arloji dibilas 2 kali dengan 1 ml aqua pro injeksi. 7. Na-metabisulfit sebanyak 0,025 g dilarutkan dalam 1 ml aqua pro injeksi dalam gelas kimia 50 ml, aduk dengan batang pengaduk. Kaca arloji dibilas 2 kali dengan 1 ml aqua pro injeksi. 8. CH_3COOH 0,02 g dilarutkan dalam 1 ml aqua pro injeksi dalam gelas kimia 50 ml, aduk dengan batang pengaduk. Kaca arloji dibilas 2 kali dengan 1 ml aqua pro injeksi. 9. CH_3COONa sebanyak 0,05 g dilarutkan dalam 1 ml aqua pro injeksi dalam gelas kimia 50 ml, aduk dengan batang pengaduk. Kaca arloji dibilas 2 kali dengan 1 ml aqua pro injeksi. 10. Setelah zat aktif dan semua zat tambahan terlarut, campurkan bahan-bahan yang telah dilarutkan tersebut ke dalam gelas kimia 100 ml. 11. Tambahkan larutan CH_3COOH dan CH_3COONa untuk mempertahankan pH target sediaan. 12. Larutan digenapkan 80% dengan aqua pro injeksi yaitu 40 ml, aduk dengan batang pengaduk. 13. Lakukan pengecekan pH dengan menggunakan pH indikator universal, bila nilai pH belum mencapai pH target sediaan, lakukan adjust pH (bila perlu) dengan menambahkan larutan NaOH 0,1 N dan larutan HCl 0,1

RUANG	PROSEDUR
	<p>N.</p> <ol style="list-style-type: none"> 14. Larutan digenapkan dengan aqua pro injeksi hingga 100% yaitu 50 ml. 15. Larutan disaring dengan membran filter 0,45 μm, yang dilanjutkan dengan membran filter 0,22 μm (duplo) dan ditampung dalam erlenmeyer steril. 16. Larutan dimasukkan ke dalam botol. Pasangkan tutup karet dan ikat dengan simpul champagne kemudian ditransfer ke ruang sterilisasi melalui transfer box.
<p><i>Grey area</i> (Ruang sterilisasi)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Larutan disterilisasi menggunakan autoklaf dengan suhu 121°C selama 15 menit. 2. Larutan yang telah disterilisasi ditransfer ke ruang pengisian di bawah LAF melalui <i>transfer box</i>.
<p><i>White area</i> (Ruang pengisian <i>grade A background B</i>)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Siapkan buret steril dan lakukan pembilasan dengan menggunakan sediaan sampai semua bagian dalam buret terbasahi. 2. Larutan dituang ke dalam buret steril. Ujung bagian atas buret ditutup dengan aluminium foil. 3. Sebelum diisikan ke dalam botol tetes mata, jarum buret steril dibersihkan dengan kapas yang telah dibasahi alkohol 70%. 4. Isi setiap botol tetes mata dengan larutan sebanyak 10,7 ml. 5. Pasangkan tutup botol tetes mata. 6. Botol yang telah ditutup dibawa ke ruang evaluasi melalui <i>transfer box</i>.
<p><i>Grey area</i> (Ruang evaluasi)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dilakukan evaluasi sediaan yang meliputi : <ol style="list-style-type: none"> a) Evaluasi IPC <ol style="list-style-type: none"> 1) Pemeriksaan pH 2) Uji kejernihan dan warna 3) Kejernihan larutan 4) Viskositas larutan b) Evaluasi sediaan akhir <ol style="list-style-type: none"> 1) Evaluasi fisik <ol style="list-style-type: none"> (a) Organoleptik (b) Uji kejernihan (c) Penetapan pH (d) Penentuan bobot jenis (e) Uji volume terpindahkan (f) Penentuan viskositas dan aliran

RUANG	PROSEDUR
	<ul style="list-style-type: none"> (g) Uji kebocoran wadah (h) Pemeriksaan bahan partikulat 2) Evaluasi kimia <ul style="list-style-type: none"> (a) Identifikasi dan (b) penetapan kadar 3) Evaluasi biologi <ul style="list-style-type: none"> (a) Uji sterilitas (b) Uji efektivitas pengawet antimikroba (c) Kandungan zat antimikroba 2. Sediaan diberi etiket dan brosur kemudian dikemas dalam wadah sekunder.

RINGKASAN

Sediaan mata adalah sediaan cair steril, semipadat atau padat yang ditujukan untuk penggunaan pada bola mata atau konjungtiva atau dimasukkan ke dalam kantung mata (BP commision,2009).

- 1) Beberapa kategori sediaan mata dapat dibedakan menjadi:
- 2) Tetes mata
- 3) *Lotion* mata
- 4) Serbuk untuk tetes mata dan serbuk untuk *lotion* mata
- 5) Sediaan mata semipadat

Untuk pembuatan obat mata ini perlu diperhatikan kebersihannya, pH stabilitas, dan tekanan osmosis yang sama dengan tekanan osmosis darah. Pada pembuatan obat cuci mata tidak perlu disterilkan, sedangkan pada pembuatan obat tetes mata harus disterilkan (Anief, 1999).

Menurut Farmakope Indonesia edisi IV, pembuatan larutan obat mata membutuhkan perhatian khusus seperti pada hidung dan telinga, dalam hal:

- a) Toksisitas bahan obat
- b) Nilai isotonisitas

Secara ideal larutan obat mata harus mempunyai nilai isotonis sesuai dengan larutan Natrium klorida P 0,9%, tetapi mata tahan terhadap nilai isotonis rendah yang setara dengan larutan Natrium klorida P 0,6%-2,0%. Beberapa larutan obat mata perlu hipertonik untuk meningkatkan daya serap dan menyediakan kadar bahan aktif yang cukup tinggi untuk menghasilkan efek obat yang cepat dan efektif. Apabila larutan obat seperti ini digunakan dalam jumlah kecil, pengenceran dengan air mata akan cepat terjadi sehingga rasa perih akibat hipertonisitas hanya sementara. Tetapi penyesuaian isotonisitas oleh pengenceran dengan air mata tidak berarti jika

digunakan larutan hipertonik dalam jumlah yang besar sebagai koliria untuk membasahi mata.

c) Kebutuhan akan dapar

Pendaparan larutan obat mata adalah untuk mencegah kenaikan pH yang disebabkan pelepasan lambat ion hidroksil dari wadah kaca. Kenaikan pH dapat mengganggu kelarutan dan stabilitas obat. Penambahan dapar dalam pembuatan obat mata harus didasarkan pada beberapa pertimbangan tertentu. Air mata normal memiliki pH $\pm 7,4$ dan mempunyai kapasitas dapar tertentu. Dalam beberapa hal, pH dapat berkisar antara 3,5-8,5. Secara ideal larutan obat mata mempunyai pH dan isotonisitas yang sama dengan air mata. Hal ini tidak selalu dilakukan karena pada pH 7,4 banyak obat yang tidak larut air serta banyak obat tidak stabil secara kimia pada pH tersebut. Oleh karena itu sistem dapar harus dipilih sedekat mungkin dengan pH fisiologis yaitu 7,4.

d) Kebutuhan akan pengawet (dan jika perlu pemilihan pengawet)

Larutan harus mengandung zat atau campuran zat sesuai untuk mencegah pertumbuhan atau memusnahkan bakteri yang mungkin masuk pada waktu wadah dibuka saat digunakan. Sedangkan untuk penggunaan pada pembedahan, disamping steril, larutan obat mata tidak boleh mengandung bahan antibakteri karena dapat menimbulkan iritasi pada jaringan mata.

e) Sterilisasi dan kemasan yang tepat.

Pada larutan yang digunakan untuk mata yang luka, sterilitas adalah yang paling penting. Metode untuk mencapai sterilitas terutama ditentukan oleh sifat sediaan tersebut. Sterilisasi dapat dilakukan dengan penyaring membran steril atau penyaring bakteri secara aseptis, atau jika pemanasan tidak mempengaruhi stabilitas sediaan, maka sterilisasi obat dalam wadah akhir dengan cara autoklaf yang dianjurkan.

TES 1

Pilihlah satu jawaban yang paling tepat!

- 1) Berikut adalah faktor penting dalam pembuatan OTM, kecuali:
 - A. Sterilitas, larutan jernih, bebas partikel dan serat halus
 - B. Sediaan tetes mata tidak diperbolehkan ditambahkan pengawet karena akan membahayakan epitelium pada kornea
 - C. Jika tidak mungkin dibuat isotonis maka dibuat hipertonis
 - D. Jika tidak mungkin dibuat isohidris maka pH dicapai dengan teknik euhidri
 - E. Perlu ditambahkan peningkat viskositas untuk meningkatkan waktu kontak sediaan dengan kornea mata

- 2) Sebagian besar zat aktif yang digunakan untuk sediaan mata bersifat larut air atau dipilih bentuk garamnya yang larut air. Untuk zat aktif berupa basa lemah, dapat dipilih bentuk garamnya, yaitu:
- Hidroklorida, nitrat
 - Sulfat, kalium
 - Natrium, nitrat
 - Asetat, hidroklorid
 - Kalium, natrium
- 3) Untuk sediaan suspensi mata, partikel-partikel dalam suspensi dapat mengiritasi / menggores kornea dan meningkatkan laju lakrimasi dan kedipan, solusi yang tepat adalah:
- Dipilih bentuk garam yang mudah larut
 - Dikemas dalam wadah tertutup rapat dengan dropper *built in*
 - Ditambahkan zat pengkelat supaya partikel-partikel terjerap oleh pengkelat
 - Ditingkatkan viskositasnya sehingga waktu kontak bahan aktif akan lebih lama
 - Digunakan partikel yang sangat kecil yaitu dengan memakai zat aktif yang dimikronisasi
- 4) Bahan tambahan dalam pembuatan obat tetes mata harus diperhatikan, berikut merupakan dapar yang diperbolehkan untuk OTM:
- Asam borat dan sitrat
 - Dapar sitrat dan fosfat
 - Dapar asetat dan nitrat
 - Feniletil alkohol dan dapar sitrat
 - Dapar asetat dan klorobutanol
- 5) Berikut merupakan evaluasi fisik sediaan obat tetes mata tipe suspensi, yaitu:
- Penentuan potensi dan pengawet
 - Identifikasi dan penetapan kadar
 - Penentuan homogenitas dan distribusi ukuran partikel
 - Penetapan kadar dan volume sedimentasi
 - Kenampuan redispersibilitas dan uji sterilitas

Kegiatan Praktikum 2

Pembuatan Sediaan Obat Tetes Telinga Hidrokortison Asetat 0,5%

Pada praktikum kedua ini, Anda akan dipandu untuk melakukan Pembuatan Sediaan Obat Tetes Telinga dengan bahan aktif Hidrokortison Asetat 0,5%. Pada pembuatan jurnal Anda akan diajak untuk mengisi beberapa persiapan yang harus dilakukan sebelum melakukan pembuatan sediaan, misalnya menghitung tonisitas, penimbangan bahan dan prosedur pembuatan. Dengan demikian akan lebih mudah bila Anda melakukan praktikum sebelumnya dengan baik supaya mendapatkan gambaran utuh mengenai perhitungan-perhitungan sediaan steril.

I. PREFORMULASI ZAT AKTIF HIDROKORTISON ASETAT

Pemerian	Serbuk hablur, putih hingga praktis putih, tidak berbau. <i>(Farmakope Indonesia Edisi IV hlm.436)</i>
Kelarutan	Tidak larut dalam air, sukar larut dalam etanol dan dalam kloroform. <i>(Farmakope Indonesia Edisi IV hlm.436)</i>
Stabilitas Panas Hidrolisis/Oksidasi Cahaya pH sediaan OTT	Melebur pada suhu kurang lebih 200°C yang disertai peruraian. <i>(Farmakope Indonesia Edisi IV hlm.436)</i> Tidak ditemukan pada pustaka: Martindale, BP, USP, HOPE. Terlindung dari cahaya. <i>(Martindale edisi 36 hlm.1535)</i> 6,5-8,0 (Merupakan pH sediaan OTT kombinasi dari Hidrokortison asetat dan Neomysin, karena tidak ditemukan pH sediaan tunggal). <i>(Martindale edisi 28 hlm.475)</i>
Penyimpanan	Dalam wadah tertutup baik. <i>(Farmakope Indonesia Edisi IV hlm.437)</i>
Kesimpulan :	
Bentuk zat aktif yang digunakan (basa/asam/garam/ester) :	Ester
Bentuk sediaan (lar/susp/emulsi/serbuk rekonstitusi) :	Suspensi
Cara sterilisasi sediaan :	
Sterilisasi akhir dengan	
Kemasan :	
Dalam wadah tertutup baik <i>(Farmakope Indonesia Edisi IV hlm.437)</i>	

II. PERMASALAHAN DAN PENYELESAIAN MASALAH

No.	Permasalahan	Penyelesaian
1.	Zat aktif tidak larut dalam air dan dalam etanol.	Sediaan obat tetes telinga dibuat
2.	Sediaan tetes telinga dibuat <i>multiple dose</i> dimana jika sediaan telah digunakan maka kontaminasi mikroorganisme cukup besar.	Perlu ditambahkan thimerosal sebagai
4.	Sediaan ini dibuat suspensi dimana zat aktif tidak dapat larut dalam air dan dalam etanol.	Perlu ditambahkan CMC-Na sebagai
5.	Sediaan obat tetes telinga ini memiliki pH 6,5-8,0 dan pH target sediaan 7,5.	Sehingga untuk mencapai pH target sediaan ditambahkan larutan atau sebagai <i>adjust pH</i> (bila perlu).
6.	Sediaan obat tetes telinga memiliki pH 6,5-8,0 dengan rentang pH yang sempit.	ditambahkan NaH_2PO_4 dan Na_2HPO_4 sebagai
7.	Adanya zat tambahan yaitu α -tokoferol yang tidak dapat larut dalam air namun larut dalam etanol.	Sehingga digunakan alkohol sebagai pelarut α -tokoferol.
8.	Bahan tambahan lainnya larut dalam air.	Digunakan <i>aqua pro injeksi</i> sebagai pelarut bahan tambahan tersebut untuk melarutkannya.
9.	Sediaan obat tetes telinga dibuat cairan kental yang mempunyai kekentalan yang cocok agar memperpanjang waktu kontak sediaan dengan dinding telinga.	Ditambahkan propilenglikol sebagai
10.	Hidrokortison asetat tidak larut dalam air dan etanol.	Didispersikan dalam propilenglikol sebagai pembawa.
11.	Sediaan obat tetes telinga dibuat dengan volume 10 ml (cairan kental).	Sehingga sediaan perlu ditambahkanml maka sediaan tiap botol menjadi ml.
12.	Untuk mencegah kehilangan obat selama proses produksi.	Sediaan dilebihkan 10% dari volume total sediaan.
13.	Dilihat dari stabilitas panas, sediaan obat tetes telinga yang mengandung hidrokortison asetat sebagai zat aktif akan melebur pada suhu 200°C yang disertai peruraian.	Sediaan ini disterilisasi

III. PREFORMULASI EKSIPIEN

1. Thimerosal

Pemerian (<i>Farmakope Indonesia Edisi IV hlm.788</i>)
Kelarutan (<i>Farmakope Indonesia Edisi IV hlm.788</i>)
Stabilitas Panas (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.737</i>)
Hidrolisis/Oksidasi (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.737</i>)
Cahaya (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.737</i>)
pH identifikasi	pH larutan (1 dalam 100) kurang lebih 6,7. (<i>Farmakope Indonesia Edisi IV hlm.788</i>)
Kegunaan (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.736</i>)
Inkompatibilitas	Inkompatibel dengan aluminium dan logam lainnya, pengoksidasi kuat, asam dan basa kuat, larutan natrium klorida, lesitin, senyawa penilmerkuri, senyawa amonium kuaterner, <i>thioglycolate</i> , dan protein. Adanya natrium metabisulfit, asam etilenadiaminatetraasetat, dan edetat dalam larutan dapat mengurangi khasiat pengawet thimerosal. Dalam larutan, thimerosal dapat diserap oleh kemasan dari bahan plastik, terutama polietilen. Ketika digunakan dengan siklodekstrin, efektivitas thimerosal berkurang. Namun, hal ini terkait dengan lipid dan sifat bahan-bahan lain dalam sediaan. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.737</i>)

2. α -tokoferol

Pemerian (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> . 6 th ed., 2009 hlm.31)
Kelarutan (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> . 6 th ed., 2009 hlm.31)
Stabilitas Panas Hidrolisis/Oksidasi Cahaya	Stabil. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> . 6 th ed., 2009 hlm.32) Terlindung dari cahaya. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> . 6 th ed., 2009 hlm.32)
Kegunaan (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> . 6 th ed., 2009 hlm.31)
Inkompatibilitas	Tokoferol inkompatibel dengan peroksida dan ion logam, terutama zat besi, tembaga, dan perak. Tokoferol dapat diserap plastik. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> . 6 th ed., 2009 hlm.32)

3. CMC-Na

Pemerian (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> . 6 th ed., 2009 hlm.119)
Kelarutan (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> . 6 th ed., 2009 hlm.119)
Stabilitas	Natrium karboksimetilselulosa stabil, meskipun higroskopis. Dalam kondisi kelembaban tinggi, natrium karboksimetilselulosa dapat menyerap sejumlah besar air (> 50%). Larutan stabil pada pH 2,0-10,0 dan viskositas menurun dengan cepat di atas pH 10. Umumnya, larutan menunjukkan viskositas maksimum dan stabilitas pada pH 7,0-9,0. natrium karboksimetilselulosa dapat disterilkan dalam keadaan kering dengan mempertahankan pada suhu 160°C selama 1 jam.
Kegunaan (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i> . 6 th ed., 2009 hlm.119)
Inkompatibilitas	Natrium karboksimetilselulosa inkompatibel kuat dengan larutan asam dan dengan garam besi dan beberapa logam lainnya, seperti

	<p>aluminium, merkuri, dan seng. Hal ini juga inkompatibel dengan xanthan. Natrium karboksimetilselulosa membentuk <i>coacervates</i> kompleks dengan gelatin dan pektin. Hal ini juga membentuk kompleks dengan kolagen.</p> <p>(<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.119</i>)</p>
--	---

4. NaH_2PO_4 (Sodium Phosphate, monobasic)

Pemerian	<p>.....</p> <p>(<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.659</i>)</p>
Kelarutan	<p>.....</p> <p>(<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.659</i>)</p>
Stabilitas	<p>Secara kimia stabil, pada pemanasan 100°C bentuk dihidrat akan kehilangan semua air kristal, pada pemanasan lebih lanjut akan meleleh disertai dekomposisi pada suhu 205°C membentuk natrium hidrogen pirofosfat. Pada 205°C meninggalkan residu akhir natrium metafosfat. Larutan yang stabil dan dapat disterilkan dengan autoklaf.</p> <p>(<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.659</i>)</p>
Kegunaan	<p>.....</p> <p>(<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.659</i>)</p>
Inkompatibilitas	<p>Natrium fosfat <i>monobasic</i> merupakan garam asam dan karena itu umumnya tidak sesuai dengan bahan alkali dan karbonat. Larutan Natrium fosfat <i>monobasic</i> bersifat asam dan akan menyebabkan karbonat membuih. Natrium fosfat <i>monobasic</i> tidak boleh diberikan bersamaan dengan aluminium, kalsium, atau garam magnesium karena mengikat fosfat dan bisa merusak penyerapan pada saluran pencernaan. Interaksi antara kalsium dan fosfat membentuk endapan kalsium fosfat yang tidak larut, mungkin dalam <i>admixtures</i> parenteral.</p> <p>(<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.659</i>)</p>

5. Na_2HPO_4 (Sodium Phosphate, dibasic)

Pemerian	<p>.....</p> <p>(<i>Martindale edisi 36th hlm.1682</i>)</p>
Kelarutan	<p>.....</p> <p>(<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.656</i>)</p>
Stabilitas	<p>.....</p> <p>(<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.657</i>)</p>
Kegunaan	<p>.....</p> <p>(<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.656</i>)</p>
Inkompatibilitas	<p>Inkompatibel dengan alkaloid, antipyrine, <i>chloral hydrate</i>,</p>

	<p>timbangan timbal, pirogalol, resorsinol dan kalsium glukonat, dan <i>ciprofloxacin</i>. Interaksi antara kalsium dan fosfat membentuk endapan kalsium fosfat yang tidak larut, mungkin dalam <i>admixtures parenteral</i>. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i>. 6th ed., 2009 hlm.657)</p>
--	--

6. Alkohol

Pemerian	<p>Cairan mudah menguap, jernih, tidak berwarna, bau khas dan rasa terbakar. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i>. 6th ed., 2009 hlm.17)</p>
Kelarutan	<p>Bercampur dengan kloroform, eter, gliserin dan air. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i>. 6th ed., 2009 hlm.17)</p>
Stabilitas	<p>Larutan cair etanol dapat disterilkan dengan autoklaf atau dengan filtrasi. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i>. 6th ed., 2009 hlm.17)</p>
Kegunaan	<p>Pelarut (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i>. 6th ed., 2009 hlm.17)</p>
Inkompatibilitas	<p>Dalam kondisi asam, etanol dapat bereaksi kuat dengan bahan pengoksidasi. Campuran dengan alkali dapat menggelapkan warna karena reaksi dengan sejumlah sisa aldehida. Garam organik atau akasia dapat diendapkan dari larutan encer dan dispersi. Etanol juga kompatibel dengan aluminium dan dapat berinteraksi dengan beberapa obat. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i>. 6th ed., 2009 hlm.17)</p>

7. Asam Klorida (HCl)

Pemerian	<p>Cairan tidak berwarna; berasap; bau merangsang. (<i>Farmakope Indonesia Edisi IV hlm.49</i>)</p>
Kelarutan	<p>Bercampur dengan air, larut dalam dietileter, etanol (95%) dan metanol. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i>. 6th ed., 2009 hlm.308)</p>
Stabilitas	<p>Asam klorida harus disimpan dalam wadah tertutup baik dari gelas atau wadah inert lainnya pada suhu 30°C. Penyimpanan yang berdekatan dengan alkalis mengandung logam (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i>. 6th ed., 2009 hlm.308)</p>
Kegunaan	<p>..... (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i>. 6th ed., 2009 hlm.308)</p>
Inkompatibilitas	<p>Asam klorida bereaksi hebat dengan alkali. Bereaksi dengan logam dan membebaskan hidrogen. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients</i>. 6th ed., 2009 hlm.308)</p>

8. Natrium Hidroksida (NaOH)

Pemerian	Putih atau praktis putih, massa melebur, berbentuk pellet, serpihan atau batang atau bentuk lain, keras, rapuh dan menunjukkan pecahan hablur. (<i>Farmakope Indonesia Edisi IV Hlm.589</i>)
Kelarutan	Mudah larut dalam air dan dalam etanol. (<i>Farmakope Indonesia Edisi IV Hlm.589</i>)
Stabilitas	Natrium Hidroksida disimpan dalam wadah kedap udara non metalik, ditempat sejuk dan kering. Ketika terpapar udara, Natrium Hidroksida menyerap uap dan cairan dengan cepat, tetapi menjadi padat kembali karena absorpsi Karbondioksida dan pembentukan Sodium Karbonat. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.649</i>)
Kegunaan (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.648</i>)
Inkompatibilitas	Natrium Hidroksida merupakan basa kuat dan tidak kompatibel dengan senyawa yang mudah mengalami hidrolisis atau oksidasi. Akan bereaksi dengan asam, ester dan eter terutama larutan yang mengandung air. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.649</i>)

9. Aqua steril pro injeksi

Pemerian	Cairan jernih; tidak berwarna; tidak berbau. (<i>Farmakope Indonesia Edisi IV hlm.112</i>)
Kelarutan	Dapat bercampur dengan pelarut polar lainnya. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.766</i>)
Stabilitas	Stabil pada semua keadaan fisik (padat, cair maupun gas). (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.766</i>)
Kegunaan (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.766</i>)
Inkompatibilitas	Air dapat bereaksi dengan obat dan berbagai excipien yang rentan akan hidrolisis (terjadi penguraian jika dalam keadaan yang terdapat air dan kelembapan) pada peningkatan temperatur. Air bereaksi secara kuat dengan logam alkali dan bereaksi cepat dengan logam alkali tanah dan oksidanya seperti Kalsium oksida dan Magnesium oksida. Air juga bereaksi dengan garam anhidrat menjadi bentuk hidrat. (<i>Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed., 2009 hlm.768</i>)

10. Propilenglikol

Pemerian (Farmakope Indonesia Edisi IV hlm.712)
Kelarutan (Farmakope Indonesia Edisi IV hlm.712)
Stabilitas (Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6 th ed., 2009 hlm.592-593)
Kegunaan (Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6 th ed., 2009 hlm.592)
Inkompatibilitas	Propilenglikol inkompatibel dengan reagen pengoksidasi seperti kalium permanganat. (Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6 th ed., 2009 hlm.592)

IV. FORMULA YANG DIUSULKAN

No.	Nama Bahan	Jumlah	Kegunaan
1.	Hidrokortison asetat	0,55 % b/v
2.	Thimerosal	0,01 % b/v
3.	α -tokoferol	0,04 % b/v
4.	CMC-Na	3 % b/v
5.	NaH_2PO_4	0,084 % b/v
6.	Na_2HPO_4	0,184 % b/v
7.	Alkohol	2 % b/v
8.	Larutan HCl 0,1 N	qs v/v
9.	Larutan NaOH 0,1 N	qs v/v
10.	Aqua pro injeksi	6 % v/v
11.	Propilenglikol	88,14 % b/v

V. PERHITUNGAN TONISITAS/OSMOLARITAS DAN DAPAR

Jenis dapar/kombinasi	Dapar fosfat (NaH_2PO_4 dan Na_2HPO_4)
Target pH	7,5
Kapasitas dapar	0,01
Perhitungan : Garam = Na_2HPO_4 Mr Na_2HPO_4 = 142 Asam = NaH_2PO_4 Mr NaH_2PO_4 = 120 pKa = 7,2	

Jenis dapar/kombinasi	Dapar fosfat (NaH_2PO_4 dan Na_2HPO_4)
$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$	
$7,5 = 7,2 + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$	
$0,3 = \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$	
$1,995 = \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \longrightarrow [\text{A}^-] = 1,995 [\text{HA}]$	
$\beta = 2,303 \cdot C \cdot \log \frac{[\text{K}_a] \cdot [\text{H}^+]}{([\text{K}_a] + [\text{H}^+])^2}$	
$0,01 = 2,303 \cdot C \cdot \log \frac{[10^{-7,2}] \cdot [10^{-7,5}]}{([10^{-7,2}] + [10^{-7,5}])^2}$	
$0,01 = 2,303 \cdot C \cdot \log \frac{1,995 \times 10^{-15}}{8,972 \times 10^{-15}}$	
$0,01 = 2,303 \cdot C \cdot 0,0222$	
$0,01 = 0,511 \cdot C$	
$C = \frac{0,01}{0,511}$	
$C = 0,020$	
$C = [\text{HA}] + [\text{A}^-]$	
$0,020 = [\text{HA}] + 1,995 [\text{HA}]$	
$0,020 = 2,995 [\text{HA}]$	
$[\text{HA}] = \frac{0,020}{2,995}$	
$= 6,678 \times 10^{-3} \text{ M}$	
$[\text{A}^-] = 0,020 - 6,678 \times 10^{-3} \text{ M}$	
$= 0,013 \text{ M}$	

Jenis dapar/kombinasi	Dapar fosfat (NaH ₂ PO ₄ dan Na ₂ HPO ₄)
HA	$= \frac{g}{Mr} \times \frac{1000}{V}$
0,007	$= \frac{g}{120} \times \frac{1000}{50}$
0,84	= 20 gram
g	= 0,042 gram
A-	$= \frac{g}{Mr} \times \frac{1000}{V}$
B-	
0,013	$= \frac{g}{142} \times \frac{1000}{50}$
1,84	= 20 g
g	= 0,092 gram

VI. PERSIAPAN ALAT/WADAH/BAHAN

1. Alat

Nama Alat	Cara Sterilisasi	Waktu Sterilisasi	Jumlah
Gelas kimia 100 ml	1
Gelas kimia 50 ml	5
Gelas ukur 10 ml	1
Cawan	2
Kaca arloji	2
Batang pengaduk	5
Erlenmeyer 100 ml	1
Corong	2
Pipet tetes	4
Karet pipet	4
Spatel	6
Kertas perkamen	5
Sudip	2
Mortir dan stamper	@1
Botol 100 ml	1
Tutup karet	1
Aluminium foil	3

Nama Alat	Cara Sterilisasi	Waktu Sterilisasi	Jumlah
Buret	1
Statif dan klem	-	-	1

2. Wadah

No.	Nama alat	Jumlah	Cara sterilisasi (lengkap)
1.	Wadah OTT	3
2.	Tutup wadah OTT	3

3. Bahan

No.	Nama bahan	Jumlah	Cara sterilisasi (lengkap)
1.	Hidrokortison asetat	0,275 g
2.	Thimerosal	0,005 g
3.	α -tokoferol	0,02 g
4.	CMC-Na	1,5 g
5.	NaH_2PO_4	0,042 g
6.	Na_2HPO_4	0,092 g
7.	Alkohol	1 ml
8.	Larutan HCl 0,1 N	qs
9.	Larutan NaOH 0,1 N	qs
10.	<i>Aqua pro injeksi</i>	3 ml
11.	Propilenglikol	44,07 g

VII. PENIMBANGAN BAHAN

Penimbangan

Dibuat 3 botol tetes telinga (@ 10ml)

$$V = n.C + 6$$

$$= 3 \times \dots + 6$$

$$= \dots \text{ ml} \longrightarrow \text{dilebihkan 10\%}$$

$$\text{Jadi, } \dots \text{ ml} + \left(\frac{10}{100} \times 38,1 \right) = \dots \text{ ml}$$

Total volume/berat sediaan yang dibuat : 50 ml

Alasan :

Sediaan yang volumenya 10 ml, volume terpindahkan untuk masing-masing wadah sebesar ml (Farmakope Indonesia Edisi IV hal.1044) sehingga untuk sediaan 10 ml ketika dimasukkan ke dalam kemasan harus dilebihkan sampai ml

Penimbangan dibuat sebanyak 50 ml berdasarkan pertimbangan volume terpindahkan dan untuk mencegah kehilangan selama proses produksi.

No.	Nama Bahan	Jumlah yang Ditimbang
1.	Hidrokortison asetat
2.	Thimerosal
3.	α -tokoferol
4.	CMC-Na
5.	NaH_2PO_4
6.	Na_2HPO_4
7.	Alkohol
8.	Larutan NaOH 0,1 N
9.	Larutan HCl 0,1 N
10.	<i>Aqua pro injeksi</i>
11.	Propilenglikol

VIII. PROSEDUR PEMBUATAN

RUANG	PROSEDUR
<p><i>Grey area</i> (Ruang sterilisasi)</p>	<ol style="list-style-type: none"> Semua alat dan wadah disterilisasi dengan cara masing-masing. <ol style="list-style-type: none"> Gelas kimia, cawan, kaca arloji, batang pengaduk, corong, pipet tetes, spatel, mortir dan stamper, aluminium foil disterilisasi dengan selama Gelas ukur, erlenmeyer, buret, dan botol 100 ml disterilisasi dengan autoklaf pada selama Karet pipet tetes, sudip, tutup karet, wadah OTT dan tutup wadah OTT direndam dengan selama <p>Catatan: gelas kimia dikalibrasi terlebih dahulu sebelum disterilisasi.</p> Pembuatan <i>air steril pro injeksi</i> Setelah disterilisasi, semua alat dan wadah dimasukkan ke dalam <i>white area</i> melalui <i>transfer box</i>.
<p><i>Grey area</i> (Ruang penimbangan)</p>	<ol style="list-style-type: none"> Lakukan penimbangan untuk masing-masing bahan. <ol style="list-style-type: none"> Hidrokortison asetat digerus terlebih dahulu, lalu ditimbang sebanyak g menggunakan kaca arloji steril, ditutup dengan aluminium foil dan diberi label. Thimerosal ditimbang sebanyak g menggunakan kaca arloji steril, ditutup dengan aluminium foil dan diberi label. α-tokoferol ditimbang sebanyak g menggunakan

RUANG	PROSEDUR
	<p>cawan penguap steril, ditutup dengan aluminium foil dan diberi label.</p> <p>d. CMC-Na ditimbang sebanyak g menggunakan cawan penguap steril, ditutup dengan aluminium foil dan diberi label.</p> <p>e. NaH_2PO_4 ditimbang sebanyak g menggunakan kaca arloji steril, ditutup dengan aluminium foil dan diberi label.</p> <p>f. Na_2HPO_4 ditimbang sebanyak g menggunakan kaca arloji steril, ditutup dengan aluminium foil dan diberi label.</p> <p>g. Alkohol diukur sebanyak 1 ml menggunakan gelas ukur, ditutup dengan aluminium foil dan diberi label.</p> <p>h. <i>Aqua pro injeksi</i> diukur sebanyak 3 ml menggunakan gelas ukur, ditutup dengan aluminium foil dan diberi label.</p> <p>i. Propilenglikol ditimbang sebanyak g menggunakan gelas kimia steril, ditutup dengan aluminium foil dan diberi label.</p> <p>5. Kaca arloji, cawan penguap dan gelas kimia yang berisi bahan yang telah ditimbang dan telah ditutup dengan aluminium foil dimasukkan ke <i>white area</i> melalui <i>transfer box</i>.</p>
<p><i>White area</i> (Ruang pencampuran di <i>grade C</i>)</p>	<p>6. Siapkan <i>aqua pro injeksi</i></p> <p>7. Kembangkan CMC-Na sebanyak g dalam <i>aqua pro injeksi</i> sebanyak 97 ml, kemudian gerus hingga mengembang.</p> <p>8. CMC-Na yang telah dikembangkan, ditimbang sebanyakgram kemudian dimasukkan ke dalam mortir. Lalu dimasukkan hidrokortison asetat sebanyak gram, gerus hingga homogen.</p> <p>9. Thimerosal sebanyak g dilarutkan dalam 1 ml <i>aqua pro injeksi</i> dalam gelas kimia 50 ml, aduk dengan batang pengaduk. Kaca arloji dibilas 2 kali dengan 1 ml <i>aqua pro injeksi</i>,</p> <p>10. α-tokoferol sebanyak g dilarutkan dalam 1 ml alkohol dalam gelas kimia 50 ml, aduk dengan batang pengaduk. Kaca arloji dibilas 2 kali dengan 1 ml <i>aqua pro injeksi</i>.</p> <p>11. NaH_2PO_4 sebanyak g dilarutkan dalam 1 ml <i>aqua</i></p>

RUANG	PROSEDUR
	<p><i>pro injeksi</i> dalam gelas kimia 50 ml, aduk dengan batang pengaduk. Kaca arloji dibilas 2 kali dengan 1 ml <i>aqua pro injeksi</i>.</p> <p>12. Na_2HPO_4 sebanyak g dilarutkan dalam 1 ml <i>aqua pro injeksi</i> dalam gelas kimia 50 ml, aduk dengan batang pengaduk. Kaca arloji dibilas 2 kali dengan 1 ml <i>aqua pro injeksi</i>.</p> <p>13. Setelah semua zat tambahan terlarut, masukkan masing-masing larutan tersebut ke dalam mortir yang telah berisi CMC-Na dan zat aktif, gerus hingga homogen.</p> <p>14. Tambahkan larutan NaH_2PO_4 dan Na_2HPO_4 ke dalam mortir tersebut, gerus hingga homogen.</p> <p>15. Masukkan larutan no.9 ke dalam gelas kimia 100 ml (yang telah dikalibrasi), lalu digenapkan hingga 80% dengan propilenglikol yaitu ml.</p> <p>16. Lakukan pengecekan pH dengan menggunakan pH indikator universal.</p> <p>17. Bila nilai pH belum mencapai pH target sediaan, lakukan <i>adjust pH</i> dengan menambahkan larutan dan larutan</p> <p>18. Larutan digenapkan dengan propilenglikol hingga 100% yaitu 50 ml.</p> <p>19. Larutan dimasukkan ke dalam botol. Pasangkan tutup karet dan ikat dengan simpul <i>champagne</i> kemudian ditransfer ke ruang sterilisasi melalui <i>transfer box</i>.</p>
<p><i>Grey area</i> (Ruang sterilisasi)</p>	<p>20. Larutan disterilisasi dengan menggunakan selama</p> <p>21. Larutan yang telah disterilisasi ditransfer ke ruang pengisian di bawah LAF melalui <i>transfer box</i>.</p>
<p><i>White area</i> (Ruang pengisian <i>grade A background B</i>)</p>	<p>22. Siapkan buret steril dan lakukan pembilasan dengan menggunakan sediaan sampai semua bagian dalam buret terbasahi.</p> <p>23. Larutan dituang ke dalam buret steril. Ujung bagian atas buret ditutup dengan aluminium foil.</p> <p>24. Sebelum diisikan ke dalam botol tetes telinga, jarum buret steril dibersihkan dengan kapas yang telah dibasahi alkohol 70%.</p> <p>25. Isi setiap botol tetes telinga dengan larutan sebanyak ml.</p> <p>26. Pasangkan tutup botol tetes telinga.</p>

RUANG	PROSEDUR
	27. Botol yang telah ditutup dibawa ke ruang evaluasi melalui <i>transfer box</i> .
<p><i>Grey area</i> (Ruang evaluasi)</p>	<p>28. Dilakukan evaluasi sediaan yang meliputi :</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Evaluasi IPC <ul style="list-style-type: none"> 1) Penetapan pH 2) Homogenitas 3) Penetapan viskositas b) Evaluasi sediaan akhir <ul style="list-style-type: none"> A. Evaluasi fisik <ul style="list-style-type: none"> 1) Organoleptik 2) Uji kejernihan 3) Penetapan pH 4) Penentuan bobot jenis 5) Uji volume terpindahkan 6) Penentuan viskositas dan aliran 7) Distribusi ukuran partikel 8) Homogenitas 9) Volume sedimentasi 10) Kemampuan redispersi 11) Uji kebocoran wadah 12) Pemeriksaan bahan partikulat B. Evaluasi kimia <ul style="list-style-type: none"> 1) Identifikasi dan 2) penetapan kadar C. Evaluasi biologi <ul style="list-style-type: none"> 1) Uji sterilitas 2) Uji efektivitas pengawet antimikroba 3) Kandungan zat antimikroba <p>29. Sediaan diberi etiket dan brosur kemudian dikemas dalam wadah sekunder.</p>

RINGKASAN

Kegiatan praktikum 2 telah Anda selesaikan (sediaan Obat Tetes Telinga Hidrokortison Asetat 0,5%). Tetes telinga adalah bahan obat yang dimasukkan ke dalam saluran telinga, yang dimaksudkan untuk efek lokal, dimana bahan-bahan obat tersebut dapat berupa anestetik lokal, peroksida, bahan-bahan antibakteri dan fungisida, yang berbentuk larutan, digunakan untuk membersihkan, menghangatkan, atau mengeringkan telinga bagian luar (King, 1984).

Sediaan otis meliputi (Goeswin,2013) :

- 1) Larutan untuk menghilangkan serumen.
- 2) Sediaan antiseptik
- 3) Sediaan antijamur
- 4) Tetes antimikroba
- 5) Sediaan serbuk
- 6) Sediaan anestetika
- 7) Sediaan lain

Hidrokortison adalah kortikosteroid yang disekresikan oleh korteks adrenal. Hidrokortison asetat digunakan untuk otitis eksterna (inflamasi kanal telinga bagian eksternal) (BNF,2009).

Glukokortikoid yang menekan pembentukan, pelepasan, dan aktivitas mediator endogen peradangan termasuk prostaglandin, kinin, histamin, enzim liposomal (Tatro,2003).

Sediaan dilakukan sterilisasi akhir sehingga pada pembuatannya dilakukan pada ruang bersih *white area* kelas C

TES2

Pilihlah satu jawaban yang paling tepat!

- 1) Obat tetes telinga dapat dibuat dalam sediaan berikut, kecuali:
 - A. Larutan
 - B. Suspensi
 - C. Emulsi
 - D. Spray
 - E. Suspensi rekonstitusi
- 2) Berikut adalah pembawa yang bisa digunakan untuk sediaan OTT, kecuali:
 - A. Air
 - B. Propilen glikol
 - C. Gliserin
 - D. Asam lemak
 - E. Timerosal
- 3) Rentang pH sediaan OTT yang diperbolehkan adalah:
 - A. 5,0 – 7,8
 - B. 7,4
 - C. 3,5 – 10,5
 - D. 4,5 – 9,0
 - E. 3,5 – 8,5

4) Berikut yang paling benar mengenai sediaan telinga, adalah:

- A. Dapat berupa cairan, semisolid, padat
- B. Dapat ditujukan untuk efek lokal atau sistemik
- C. Sediaan OTT bentuk cair tidak diharuskan isotonis
- D. Sebisa mungkin tidak mengiritasi dan tidak memberikan efek samping
- E. Dapat ditambahkan eksipien untuk meningkatkan kelarutan pembawa

5) Pilih tipe sterilisasi yang sesuai untuk sediaan steril dengan preformulasi bahan aktif seperti pada tabel di bawah ini:

Pemerian	Serbuk hablur, putih, tidak berbau, rasa pahit, stabil di udara
Kelarutan	1 bagian larut dalam 120 bagian air (lebih larut dalam air panas); 1 bagian larut dalam 80 bagian etanol; 1 bagian larut dalam 200 bagian kloroform; sangat sedikit larut dalam eter; larut dalam larutan alkali hidroksida dan dalam amonium hidroksida dan asam mineral.
Stabilita	
Panas	Tahan sampai 135 ⁰ C Pada suhu rendah tidak stabil
Hidrolisis	pH kestabilan 3 - 6
Cahaya	Sensitif terhadap cahaya; menjadi berwarna kuning jika terekspos cahaya dalam jangka waktu panjang.

- A. Sterilisasi akhir dengan autoklaf
- B. Sterilisasi akhir dengan oven
- C. Sterilisasi radiasi
- D. Sterilisasi awal dengan alat yang sesuai untuk masing-masing bahan
- E. Sterilisasi filtrasi dan teknik aseptik

Kegiatan Praktikum 3

Evaluasi Sediaan Obat Tetes Steril

Evaluasi sediaan dilakukan setelah sediaan disterilkan dan sebelum wadah dipasang etiket dan dikemas. Evaluasi sediaan ini hampir sama dengan sediaan injeksi yang telah dijelaskan di Modul sebelumnya. Evaluasi dilakukan sesuai dengan bentuk sediaan yang dibuat.

LARUTAN

1. **Penetapan pH** (FI IV <1071>, 1039-1040)
2. **Kejernihan Larutan**(FI IV <881>, 998) => Untuk uji partikulat dapat dilihat di USP <788> atau FI IV <751>, 981.
3. **Viskositas Larutan**

Tujuan	Menjamin harga viskositas ruahan sesuai dengan spesifikasi dari produk yang telah ditentukan.
Alat	Viskometer Hoppler
Prinsip	Mengukur kecepatan bola jatuh melalui cairan dalam tabung pada suhu tetap
Penafsiran hasil	<p>Viskositas cairan dapat dihitung dengan rumus :</p> $\eta = B (\rho_1 - \rho_2) t$ <p>ket :</p> <p>η = viskositas cairan B = konstanta bola ρ_1 = bobot jenis bola ρ_2 = bobot jenis cairan t = waktu yang dibutuhkan bola untuk menempuh jarak tertentu</p>

SUSPENSI

1. **Penetapan pH** (FI IV <1071>, 1039-1040)
2. **Homogenitas**(Goeswin Agus, Teknologi farmasi liquida dan semisolida, 127)

Tujuan	Menjamin ke-homogenitas-an sediaan emulsi
Prinsip	Homogenitas dapat ditentukan berdasarkan jumlah partikel maupun distribusi ukuran partikelnya dengan pengambilan sampel pada berbagai tempat menggunakan mikroskop untuk hasil yang lebih akurat atau jika sulit dilakukan atau membutuhkan waktu yg lama, homogenitas dapat ditentukan secara visual.

Penafsiran Hasil	Suspensi yang homogen akan memperlihatkan jumlah atau distribusi ukuran partikel yang relatif hampir sama pada berbagai tempat pengambilan sampel.
------------------	--

3. Viskositas Larutan

Tujuan	Menjamin harga viskositas dan sifat aliran ruahan sesuai dengan spesifikasi dari produk yang telah ditentukan.
Alat	Viskometer Brookfield
Prinsip	Pengukuran dilakukan pada beberapa kecepatan geser.
Penafsiran hasil	Viskositas dihitung dengan mengalikan angka pembacaan dengan suatu faktor yang dapat dikutip dari tabel yang terdapat pada brosur alat. Untuk mengetahui sifat aliran, dibuat kurva antara ppm dengan usaha yang dibutuhkan untuk memutar <i>spindle</i> .

A. EVALUASI FISIK

1. Evaluasi Organoleptik

Tujuan	Menjamin organoleptik sediaan sesuai dengan spesifikasi dari produk yang telah ditentukan.
Prinsip	Mengamati penampilan sediaan dari segi bau dan warna secara makroskopis.
Penafsiran Hasil	Sediaan memenuhi syarat bila warna dan bau sesuai dengan spesifikasi sediaan.

2. **Kejernihan Larutan (FI IV <881>, 998) (khusus larutan) Untuk uji partikulat (adanya untuk injeksi) dapat dilihat di USP <788> atau FI IV <751>, 981.**
3. **Penentuan Bobot Jenis (FI IV <981>, hlm. 1030)**
4. **Penetapan pH (FI IV <1071>, 1039-1040)**
5. **Uji Volume Terpindahkan (FI IV <1261>, hlm. 1089)**
6. **Viskositas Larutan**

Tujuan	Menjamin viskositas ruahan sesuai dengan spesifikasi dari produk yang telah ditentukan.
Alat	Viskometer Hoppler
Prinsip	Mengukur kecepatan bola jatuh melalui cairan dalam tabung pada suhu tetap
Penafsiran hasil	Viskositas cairan dapat dihitung dengan rumus : $\eta = B (\rho_1 - \rho_2) t$ ket : η = viskositas cairan B = konstanta bola ρ_1 = bobot jenis bola

	ρ_2 = bobot jenis cairan t = waktu yang dibutuhkan bola untuk menempuh jarak tertentu
--	---

Viskositas Suspensi (*khusus suspensi*)

Tujuan	Menjamin viskositas dan sifat aliran ruahan sesuai dengan spesifikasi dari produk yang telah ditentukan.
Alat	Viskometer Brookfield
Prinsip	Pengukuran dilakukan pada beberapa kecepatan geser.
Penafsiran hasil	Viskositas dihitung dengan mengalikan angka pembacaan dengan suatu faktor yang dapat diambil dari tabel yang terdapat pada brosur alat. Untuk mengetahui sifat aliran, dibuat kurva antara ppm dengan usaha yang dibutuhkan untuk memutar <i>spindle</i> .

7. Uji Kebocoran (Goeswin Agoes, Larutan Parenteral, 191)

Tujuan	Memeriksa keutuhan kemasan untuk menjaga sterilitas dan volume serta kestabilan sediaan.
Prinsip	<p>Untuk cairan bening tidak berwarna (a) wadah takaran tunggal yang masih panas setelah selesai disterilkan, dimasukkan ke dalam larutan metilen biru 0,1%. Jika ada wadah yang bocor maka larutan metilen biru akan masuk ke dalam karena perubahan tekanan di luar dan di dalam wadah tersebut sehingga larutan dalam wadah akan berwarna biru.</p> <p>Untuk cairan yang berwarna (b) lakukan dengan posisi terbalik, wadah takaran tunggal ditempatkan diatas kertas saring atau kapas. Jika terjadi kebocoran, maka kertas saring atau kapas akan basah.</p> <p>(c) wadah-wadah yang tidak dapat disterilkan, kebocorannya harus diperiksa dengan memasukkan wadah-wadah tersebut dalam eksikator, yang kemudian divakumkan. Jika ada kebocoran larutan akan diserap keluar. Harus dijaga agar jangan sampai larutan yang telah keluar, diisap kembali jika vakum dihilangkan.</p>
Hasil	Sediaan memenuhi syarat jika larutan dalam wadah tidak menjadi biru (prosedur a) dan kertas saring atau kapas tidak basah (prosedur b)

Tambahan untuk Suspensi

8. Distribusi Ukuran Partikel

Tujuan	Menentukan distribusi ukuran partikel sediaan suspensi.
Prinsip	Menghitung frekuensi ukuran partikel dengan menggunakan mikroskop dan membuat plot antara frekuensi ukuran terhadap rentang ukuran partikel.
Penafsiran Hasil	Distribusi ukuran yang baik adalah yang menghasilkan kurva distribusi normal.

9. Homogenitas (Goeswin Agus, Tekno farmasi liquida dan semisolid, 127)

Tujuan	Menjamin ke-homogenitas-an sediaan OTM/OTT/OTH
Prinsip	Homogenitas dapat ditentukan berdasarkan jumlah partikel maupun distribusi ukuran partikelnya dengan pengambilan sampel pada berbagai tempat menggunakan mikroskop untuk hasil yang lebih akurat atau jika sulit dilakukan atau membutuhkan waktu yang lama, homogenitas dapat ditentukan secara visual
Penafsiran Hasil	Suspensi yang homogen akan memperlihatkan jumlah atau distribusi ukuran partikel yang relatif hampir sama pada berbagai tempat pengambilan sampel.

10. Volume Sedimentasi (Disperse System Vol. II, 299)

Tujuan	Melihat kestabilan suspensi yang dihasilkan.
Prinsip	Perbandingan antara volume akhir (V_u) sedimen dengan volume asal (V_o) sebelum terjadi pengendapan.
Penafsiran Hasil	Volume sedimentasi dapat dihitung dengan rumus: $F = V_u/V_o \times 100$ Semakin besar fraksi, semakin baik suspendibilitasnya. Ketika rasio di-plot terhadap waktu, semakin horizontal <i>slope</i> -nya, semakin flokul suspensinya. Secara umum, volume sedimentasi berbanding langsung terhadap ukuran flok, dan laju pengendapan berbanding terbalik terhadap jumlah deflokulasi.

11. Kemampuan Redispersi (Disperse System Vol. II, 304)

Cara 1.

Tujuan	Mengamati kemampuan redispersi sediaan, untuk memperkirakan penerimaan pasien terhadap suatu suspensi, di mana endapan yang terbentuk harus dengan mudah didispersikan kembali dengan pengocokan sedang agar menghasilkan sistem yang homogen.
Prinsip	100 mL Suspensi yang telah tersedimentasi dimasukkan ke dalam tabung silinder, lalu dirotasikan 360° pada 20 rpm.
Penafsiran Hasil	Kemampuan redispersi baik bila dasar silinder bebas dari sedimentasi, atau suspensi telah terdispersi sempurna.

Cara 2.

Prinsip	Penentuan kemampuan redispersi dilakukan dengan mengendapkan suspensi menggunakan pengocok mekanik dalam kondisi yang terkendali kemudian diredispersikan kembali.
Penafsiran Hasil	Kemampuan redispersi baik bila suspensi telah terdispersi sempurna dengan pengocokan tangan maksimum 30 detik

B. **EVALUASI KIMIA**
Identifikasi dan Penetapan kadar

C. **EVALUASI BIOLOGI**

1. **Uji Sterilitas** (FI IV <71>, hlm 855-863)
2. **Uji Efektivitas Pengawet** (FI IV <61>, 854-855) (khusus untuk formula yang menggunakan pengawet)
3. **Penetapan Potensi Antibiotik Secara Mikrobiologi** (FI IV <131>, 891-899) (untuk zat aktif antibiotik)

Hasil Praktikum

Berdasarkan pustaka yang telah dituliskan untuk masing-masing evaluasi, lakukan evaluasi untuk dua sediaan obat tetes steril yang telah dibuat dan tuliskan hasilnya pada tabel berikut ini:

Tabel 1. Hasil Evaluasi Sediaan

No	Jenis Evaluasi	Prinsip Evaluasi	Jumlah Sampel	Hasil Pengamatan	Syarat
1					
2					
3					
4					
5					
6					

Laporan Hasil Praktikum

Format penilaian di atas dapat digunakan baik oleh mahasiswa sebagai panduan praktikum, maupun oleh instruktur sebagai pedoman praktikum dalam melakukan persiapan pembuatan sediaan obat tetes steril. Instruktur akan mengumpulkan hasil penilaian praktikum mahasiswa yang dinyatakan lulus.

RINGKASAN

Evaluasi sediaan yang dilakukan untuk sediaan larutan steril dalam bentuk Obat Tetes sebagai berikut:

1. Evaluasi IPC
 - a. Penetapan pH
 - b. Homogenitas
 - c. Penetapan viskositas
2. Evaluasi sediaan akhir
 - A. Evaluasi fisik
 - 1) Organoleptik
 - 2) Uji kejernihan
 - 3) Penetapan pH
 - 4) Penentuan bobot jenis
 - 5) Uji volume terpindahkan
 - 6) Penentuan viskositas dan aliran
 - 7) Distribusi ukuran partikel
 - 8) Homogenitas
 - 9) Volume sedimentasi
 - 10) Kemampuan redispersi
 - 11) Uji kebocoran wadah
 - 12) Pemeriksaan bahan partikulat
 - B. Evaluasi kimia
 - 1) Identifikasi
 - 2) Penetapan kadar
 - C. Evaluasi biologi
 - 1) Uji sterilitas
 - 2) Uji efektivitas pengawet antimikroba
 - 3) Kandungan zat antimikroba

TES 3

Pilihlah satu jawaban yang paling tepat!

- 1) Berikut merupakan evaluasi fisik sediaan obat tetes mata tipe suspensi, yaitu:
 - A. Penentuan potensi dan pengawet
 - B. Identifikasi dan penetapan kadar
 - C. Penentuan homogenitas dan distribusi ukuran partikel
 - D. Penetapan kadar dan volume sedimentasi
 - E. Kemampuan redispersibilitas dan uji sterilitas

2) Berikut ini adalah alat yang digunakan untuk menguji viskositas suspensi:

- A. Viskometer Cup and Bob
- B. Viskometer Stormer
- C. Viskosimeter Brookfield
- D. Viskosimeter kapiler
- E. Viskosimeter Hoppler

3) Berikut ini adalah evaluasi yang dilakukan untuk obat tetes steril, *kecuali*:

- A. Pengujian bobot jenis
- B. Penentuan pH
- C. Uji viskositas
- D. Uji isi minimum
- E. Uji volume terpindahkan

Kunci Jawaban Tes Formatif

Tes 1

- 1) B
- 2) A
- 3) E
- 4) B
- 5) C

Tes 2

- 1) C
- 2) C
- 3) D
- 4) A
- 5) E

Tes 3

- 1) E
- 2) E
- 3) A
- 4) C
- 5) A

Glosarium

- BP : British Pharmacope
FI : Farmakope Indonesia
mOsm/L : Mili osmol per liter
BM : Bobot molekul
°C : Derajat Celcius
LAL : *Limulus Amebocyte Lysate*

Daftar Pustaka

- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1978. *Formularium Nasional Edisi Kedua*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Halaman 323.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Halaman 173-174; 519-521; 1044.
- Lachman, Leon.(1993) *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications Volume 2*, 2nd edition, New York: Marcell Dekker Inc. hal: 561
- Lukas, Stefanus. 2006. *Formulasi Steril*. Yogyakarta: Andi Offset. Halaman 61, 81.
- Lund, W. 1994. *The Pharmaceutical Codex 12th Edition*. London: The Pharmaceutical Press. Halaman 101.
- Rowe, Raymond C., Sheskey, Paul J., Quinn, Marian E.. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Edition*. London: The Pharmaceutical Press. Halaman 637-639.
- Sweetman, Sean C., 2009. *Martindale 36th Edition*. London: The Pharmaceutical Press. Halaman 2414.
- Syamsuni .2007. Ilmu Resep. Penerbit Buku Kedokteran EGC : Jakarta
- The Council of The Pharmaceutical Society of Great Britain. *The Pharmaceutical Codex, 12thed, Principles and Practice of Pharmaceutics.*, 1994. London: The Pharmaceutical Press (hal 164)
- The Department of Health, Social Service and Public Safety. *British Pharmacopoeia 2002*. London. Halaman 1889.

MODUL VI

PEMELIHARAAN ALAT DI INDUSTRI FARMASI

PENDAHULUAN

Pada modul sebelumnya, Anda dipandu untuk dapat membuat sebagian besar bentuk sediaan steril agar dapat bekerja di industri farmasi khususnya divisi Steril. Dalam modul praktikum kedelapan ini, Anda akan mempraktekkan pemeliharaan (*maintenance*) peralatan. Validasi dan perawatan terencana terhadap semua peralatan seperti sterilisator, sistem penagadan dan penyaringan udara, ventilasi udara dan filter gas serta sistem pengolahan, penyimpanan dan pendistribusian air wajib dilakukan di industri farmasi.

Keterampilan dalam melakukan perawatan alat, penting untuk Anda pahami karena proses tersebut dilakukan secara rutin dan terjadwal untuk menunjang pembuatan sediaan steril di industri farmasi. Agar kompetensi belajar praktikum ini tercapai maka anda diharapkan mengerjakan semua tugas secara berurutan, dari Kegiatan Praktikum 1 dan 2.

Pada kegiatan praktikum 1, anda akan dipandu dalam melakukan kualifikasi kinerja autoklaf. Sebelum memulai praktikum Anda diminta untuk mempelajari alur praktikum dan terpenting adalah prosedur pelaksanaan kualifikasi kinerja. Setelah melaksanakan praktikum ini, pada kegiatan Praktikum 2, anda akan dipandu untuk melakukan kualifikasi kinerja oven, akan tetapi terlebih dahulu Anda harus mengisi jurnal dengan mengacu pada contoh pada Kegiatan Praktikum 1.

Setelah melakukan praktikum ini, Anda diharapkan untuk dapat:

1. Melakukan kualifikasi kinerja autoklaf
2. Melakukan kualifikasi kinerja oven

Agar kompetensi di atas dapat dicapai dengan baik, maka materi dalam modul praktikum ini dikemas dalam 2 (dua) kegiatan praktikum sebagai berikut.

Kegiatan Praktikum 1. Kualifikasi kinerja autoklaf

Kegiatan Praktikum 2. Kualifikasi kinerja oven

Kegiatan Praktikum 1

Kualifikasi Kinerja Autoklaf

Seluruh peralatan yang digunakan dalam pembuatan dan analisis, dimana perlu, hendaklah dilakukan kualifikasi dan kalibrasi secara berkala (CPOB 2012, hlm. 119). Berdasarkan Annex 4 WHO *Supplementary guidelines on good manufacturing practices: validation*, kualifikasi adalah tindakan untuk membuktikan dan mendokumentasikan bahwa semua hal, sistem dan peralatan telah diinstalasi dengan seharusnya, dan/atau telah beroperasi dengan benar dan memberikan hasil yang sesuai dengan yang diinginkan. Kualifikasi merupakan bagian (bagian awal) dari validasi, akan tetapi tiap langkah kualifikasi sendiri bukan merupakan proses validasi. Terdapat empat tahap kualifikasi, antara lain kualifikasi desain (DQ), kualifikasi instalasi (IQ), kualifikasi operasional (OQ), dan kualifikasi kinerja (PQ) (Annex 4 WHO Technical Report Series, No. 937, 2006).

Peralatan kritis yang harus dikualifikasi antara lain sterilisator, misalnya autoklaf dan oven. Kualifikasi kinerja autoklaf hendaklah mencakup:

Distribusi panas

Pengukuran hendaklah menggunakan probe/ termokopel minimal 10 buah; 12 buah untuk 2 m³ dan tiap penambahan 1 m³ jumlah probe/ termokopel hendaklah ditambah 2, dengan perbedaan suhu antar probe / termokopel tidak lebih dari 1°C sedangkan titik tertinggi dan terendah hasil pemeriksaan distribusi panas hendaklah maksimal 5°C dalam keadaan kosong.

Penetrasi panas

Penetrasi panas dilakukan menggunakan mikroba standar antara lain:

Bacillus stearothermophilus

Kualifikasi hendaklah dilakukan terhadap autoklaf dalam keadaan baik kosong maupun terisi untuk tiap jenis muatan, misal: wadah terisi, wadah kosong, pakaian dan sebagainya.

Untuk muatan yang berisi cairan lebih dari 100 ml (misalnya 250 ml, 500 ml dan 1000 ml) hendaklah dilakukan pemetaan suhu (*container mapping*). Pemetaan suhu dapat dilakukan dengan "*bracketing method*" bila mempunyai ketiga jenis kemasan tersebut. Untuk proses sterilisasi wadah yang besar, filter yang sudah dirakit dalam wadah filter dan obat jadi dalam kemasan yang besar, termokopel dan bioindikator hendaklah dimasukkan ke dalamnya.

PROTOKOL KUALIFIKASI KINERJA AUTOKLAF

1. Tujuan

Untuk membuktikan bahwa autoklaf merek ... tipe ... yang terpasang di gedung ... pada ruang menunjukkan kinerja yang sesuai dengan pengoperasian alat yang konsisten.

2. Ruang Lingkup

Kualifikasi kinerja ini khusus untuk autoklaf dengan muatan pakaian kerja steril.

3. Referensi

Farmakope

Manual autoklaf merek tipe ...

4. Bahan dan Alat

Spore strips *Bacillus stearothermophilus* ATCC 7953 (>1 x 10⁶)

Steritape

Thermocontrol yang dilengkapi dengan 12 sensor termokopel

Plat pemanas merek..... tipe

Pengaduk otomatis merek tipe

Beaker glassml berisi minyak silikon ... ml yang dilengkapi dengan thermometer standar

.... set pakaian kerja steril yang digunakan di Area Aseptik

Wadah larutan kosong L dengan satu set filter merek..... Dilengkapi filter membran Ø mm, ukuran pori ... μ yang digunakan untuk penyaringan.

5. Prosedur

5.1. Kalibrasi Termokopel Sebelum dan Sesudah Kualifikasi

5.1.1. Kalibrasi dilakukan dengan cara memasukkan secara bersamaan semua termokopel dalam *beaker glass* yang berisi minyak silikon yang dilengkapi dengan thermometer standar atau termokopel standar. *beaker glass* dipanaskan dengan menggunakan plat pemanas dan pengaduk otomatis sampai suhu 121°C.

5.1.2. Setelah 10 menit suhu yang di-set 121°C tercapai, catat hasil dari 5 kali pengukuran pada waktu yang berbeda.

5.1.3. Tentukan suhu tertinggi dan terendah pada setiap pengukurannya.

5.1.4. Lakukan penghitungan perbedaan pada suhu tertinggi dan terendah dengan menggunakan rumus sbb.

$dT_{maks} (1) = Maks \text{ dari } (T_x(maks) - T_y(min))$; termokopel x dan y

5.1.5. Tentukan perbedaan terbesar antara termokopel yang sedang diukur dengan termokopel standar sesuai dengan rumus :

Kriteria Keberterimaan:

Perbedaan tertinggi (maksimum) suhu antara semua termokopel (rata-rata dT maks (1)) tidak boleh lebih dari 1,0 °C.

Perbedaan tertinggi (maksimum) suhu antara sebuah termokopel dan termokopel standar (rata-rata dT maks (2)) tidak boleh lebih dari 0,5 °C.

5.2. Uji Kebocoran

Sebelum dan sesudah kualifikasi, lakukan pemeriksaan kebocoran pada autoklaf dengan memulai program uji kebocoran yang ada di menu komputer autoklaf.

Pada saat terakhir uji kebocoran, lakukan pembacaan tekanan absolut terakhir.

Vakum dari tampilan komputer di autoklaf dan catat pada hasil cetakan untuk setiap uji.

Tempelkan hasil cetakan komputer dari uji kebocoran autoklaf pada laporan kualifikasi.

Kriteria Keberterimaan:

Rata-rata kebocoran tidak boleh lebih dari 1,3 kPa/10 menit.

Nilai absolut vakum < 7 kPa.

5.3. Distribusi Panas pada Autoklaf dalam Keadaan Kosong

Letakkan termokopel dalam autoklaf seperti yang terlihat pada Gambar 1.

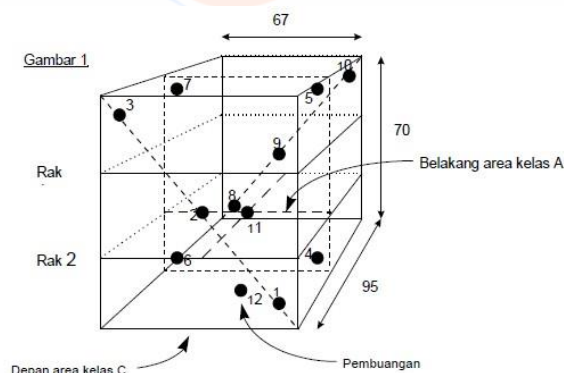
Letakkan termokopel 1,2 dan 3 pada bagian depan diagonal.

Letakkan termokopel 4,5,6 dan 7 pada bagian tengah depan dan belakang autoklaf.

Letakkan termokopel 8,9 dan 10 pada bagian belakang diagonal.

Letakkan termokopel 11 pada rak no. 2 di tengah, berdekatan dengan termokopel dari autoklaf.

Letakkan termokopel 12 di bagian pembuangan. Gunakan Steritape untuk melekatkan termokopel.



Letakkan termokopel standar pada alat pemanas dan atur agar suhunya 121°C.

Tanpa ada material lain di autoklaf, pilih menu sterilisasi pada siklus “porous load”, suhu 121°C, 15 menit untuk uji waktu siklus.

Catat suhu pada saat program tersebut dimulai sampai dengan siklus sterilisasi otomatis dimulai.

Pada saat siklus sterilisasi dimulai, catat suhu tiap 1-2 menit dari termokopel, lanjutkan pencatatan sampai siklus sterilisasi berakhir.

Buat rangkuman data dalam bentuk format tabel. Masukkan dalam tabel tersebut suhu yang terukur oleh termokopel dari autoklaf (Lihat hasil cetakan printer autoklaf). Juga masukkan dalam tabel tersebut tekanan di dalam autoklaf yang diukur oleh alat pengukur tekanan di autoklaf (Lihat hasil cetakan printer autoklaf). Tentukan titik terdingin / terendah dan titik terpanas / tertinggi. Tentukan perbedaan suhu masing-masing pada waktu tertentu.

Kriteria Keberterimaan:

Perbedaan suhu antara suhu terpanas / tertinggi dengan suhu terendah / terdingin tidak boleh melebihi 5 °C.

5.4. *Distribusi Panas pada Autoklaf dengan Muatan Pakaian Kerja Steril*

Kemas pakaian kerja steril dalam kantong untuk sterilisasi yang disegel dengan Steritape. Masukkan pakaian kerja steril pada rak no. 2, dan pakaian kerja steril pada rak no. 1 dalam autoklaf. Letakkan pakaian secara merata pada rak yang disebut di atas.

Letakkan termokopel di dalam autoklaf pada posisi sesuai Gambar Butir 6.3. Letakkan termokopel 2,3,5,7,9,10 dan 11 di dalam atau di antara pakaian kerja steril tersebut. Jika dibutuhkan lekatkan termokopel dengan Steritape.

Letakkan termokopel standar pada alat pemanas dan atur agar suhunya 121°C.

Pilih menu sterilisasi pada siklus “porous load”, suhu 121°C, 15 menit untuk uji waktu siklus.

Catat suhu pada saat program tersebut dimulai sampai dengan siklus sterilisasi otomatis berjalan.

Pada saat siklus sterilisasi dimulai, catat suhu tiap 1-2 menit dari termokopel, lanjutkan pencatatan sampai siklus sterilisasi berakhir.

Buat rangkuman data dalam bentuk format tabel. Masukkan dalam tabel tersebut suhu yang terukur oleh termokopel dari autoklaf (lihat hasil cetakan printer autoklaf). Juga masukkan dalam tabel tersebut tekanan di

dalam autoklaf yang diukur oleh alat pengukur tekanan di autoklaf (Lihat hasil cetakan printer autoklaf).

Tentukan titik terdingin / terendah dan titik terpanas / tertinggi. Tentukan perbedaan suhu masing masing pada waktu tertentu.

Kriteria Penerimaan:

Perbedaan suhu antara suhu terpanas / tertinggi dengan suhu terendah/ terdingin tidak boleh melebihi 5 °C (semua suhu harus berkisar 119-124°C).

5.5. Penetrasi Panas pada Autoklaf dengan Muatan Pakaian Kerja Steril

Ulangi prosedur seperti distribusi panas pada Butir 6.4, tetapi letakkan 10-12 spore strips (*Bacillus stearothermophilus*, > 10⁶ / strip) berdekatan dengan 12 termokopel.

Setelah selesai proses sterilisasi, kumpulkan spore strips. Lakukan pembiakan bersamaan dengan 2 spore strips yang tidak disterilkan dengan betas yang samasebagai kontrol positif.

Hitung untuk titik terpanas / tertinggi dan titik terdingin / terendah nilai F₀ untuk selang waktu 2 menit dengan rumus sbb:

$$F_0(121^\circ\text{C}) = 2 \times 10A \text{ (menit)}$$

$$A : ((T(t=x) + T(t=x+2))/2 - 121)/\text{nilai } Z,$$

T(t=x) : suhu pada waktu x menit

T(t=x+2) : suhu pada waktu x+2 menit

Nilai Z : nilai Z (= 10) *Bacillus stearothermophilus* pada 121 °C.

Hitung nilai F₀ kumulatif untuk suhu terendah dan tertinggi selama 15 menit, dengan menambahkan semua nilai F₀.

Kriteria Keberterimaan:

Suhu di dalam autoklaf > 121 °C tidak boleh kurang dari 12 menit, untuk menjamin bahwa nilai F₀ > 12 (F₀ lihat berikutnya).

Nilai kumulatif F₀ > 12 untuk titik terendah / terdingin.

Semua *spore strips* yang mengalami proses sterilisasi tidak menunjukkan pertumbuhan mikroba sedangkan kontrol positif menunjukkan pertumbuhan mikroba.

RINGKASAN

Kualifikasi adalah tindakan untuk membuktikan dan mendokumentasikan bahwa semua hal, sistem dan peralatan telah diinstalasi dengan seharusnya, dan/atau telah beroperasi dengan benar dan memberikan hasil yang sesuai dengan yang diinginkan.

Kualifikasi merupakan bagian (bagian awal) dari validasi, akan tetapi tiap langkah kualifikasi sendiri bukan merupakan proses validasi. Terdapat empat tahap kualifikasi, antara lain kualifikasi desain (DQ), kualifikasi instalasi (IQ), kualifikasi operasional (OQ), dan kualifikasi kinerja (PQ) (Annex 4 WHO Technical Report Series, No. 937, 2006).

Prosedur kualifikasi kinerja autoklaf secara singkat adalah sebagai berikut:

1. Kalibrasi Termokopel Sebelum dan Sesudah Kualifikasi
2. Uji Kebocoran
3. Distribusi Panas pada Autoklaf dalam Keadaan Kosong
4. Distribusi Panas pada Autoklaf dengan Muatan Pakaian Kerja Steril
5. Penetrasi Panas pada Autoklaf dengan Muatan Pakaian Kerja Steril

TES 1

Pilihlah satu jawaban yang paling tepat!

- 1) Apakah yang dimaksud dengan kualifikasi?
 - A. Seperangkat pekerjaan untuk memastikan bahwa alat ukur dapat memberikan hasil pengukuran sesuai dengan nilai referensi standar.
 - B. Suatu tindakan penyesuaian dan pengujian alat atau sistem untuk memastikan bahwa alat atau sistem telah sesuai dengan persyaratan.
 - C. Tindakan pembuktian dan pendokumentasian semua hal, sistem dan peralatan telah diinstalasi dengan seharusnya, dan/atau telah beroperasi dengan benar dan memberikan hasil yang sesuai dengan yang diinginkan.
 - D. Tindakan pendokumentasian dan pemastian bahwa proses pembuatan sediaan dapat menghasilkan produk yang memiliki hasil yang konsisten/ reproducible.
 - E. Evaluasi produksi yang telah dilakukan, pemastian bahwa produk yang telah dihasilkan memiliki komposisi, prosedur, dan peralatan yang sama/ tidak berubah.
- 2) Berikut ini adalah jenis kualifikasi yang harus dilakukan di industri farmasi, kecuali
 - A. Revalidasi
 - B. Kinerja
 - C. Operasional
 - D. Instalasi
 - E. Desain
- 3) Berikut ini adalah persyaratan kualifikasi kinerja alat, yaitu:
 - A. Dilakukan pada alat dengan adanya modifikasi atau pemindahan lokasi
 - B. Dilakukan pada alat yang telah dipasang dalam waktu yang lama
 - C. Terdapat permasalahan kontaminasi

- D. Rekualifikasi periodik
E. Terdapat penggantian setiap komponen yang kritis dari alat
- 4) Berikut ini adalah mikroba standar yang digunakan untuk penetrasi panas, yaitu:
- A. *Bacillus var niger*
 - B. *Bacillus stearothermophilus*
 - C. *Bacillus algalicola*
 - D. *Bacillus alvei*
 - E. *Bacillus amyloliquefaciens*
- 5) Uji kebocoran pada autoklaf dapat diterima bila rata-rata kebocoran tidak boleh lebih dari:
- A. 1,1 kPa/10 menit
 - B. 1,2 kPa/10 menit
 - C. 1,3 kPa/10 menit
 - D. 1,4 kPa/10 menit
 - E. 1,5 kPa/10 menit

Kegiatan Praktikum 2 Melakukan Kualifikasi Kinerja Oven

Pada praktikum kedua ini, Anda akan dipandu untuk melakukan kualifikasi kinerja alat sterilisasi yang kedua, yaitu oven. Oven digunakan untuk sterilisasi bahan yang tahan pemanasan, dengan menggunakan suhu 170°C selama 1 jam. Prinsip sterilisasi ini adalah menggunakan panas kering.

Kualifikasi kinerja oven hendaklah dilakukan terhadap oven dalam keadaan kosong maupun terisi untuk tiap jenis muatan, misal: wadah kosong, *nozzle* dan sebagainya. Untuk produk yang harus bebas pirogen, kualifikasi oven hendaklah mencakup validasi proses depirogenisasi (CPOB, 2012).

Penetrasi panas dilakukan menggunakan mikroba standar antara lain:

* *Bacillus subtilis*

Kualifikasi hendaklah dilakukan pada:

- alat baru dipasang, dimodifikasi, dipindahkan atau penggantian setiap komponen yang kritis dari sterilisator;
- rekualifikasi periodik;
- tiap perubahan konfigurasi muatan ("*loading pattern*"); dan
- masalah kontaminasi.

Termokopel yang dipakai untuk melakukan kualifikasi baik otoklaf maupun oven sterilisator hendaklah dikalibrasi sebelum dan sesudah kualifikasi.

Protokol Kualifikasi Kinerja Oven Sterilisator / Depirogenasi

1. Tujuan

Kualifikasi Kinerja Oven Sterilisator / Depirogenisasi model adalah sebagai tindak lanjut Kualifikasi Operasional bertujuan untuk menjamin bahwa parameter yang digunakan pada proses sterilisasi dan depirogenisasi telah cukup efektif dan efisien yaitu mampu menunjukkan *sterility assurance level* berupa penurunan endotoksin minimal 3 log dengan *reference standard* endotoksin *E. coli* dan penurunan jumlah mikroba minimal 6 log (metode overkill) pada konfigurasi muatan maksimum dalam wadah / barang yang paling sukar menerima panas yang ditempatkan pada daerah terdingin.

2. Ruang Lingkup

Meliputi proses sterilisasi dan depirogenisasi pada Oven Sterilisator / Depirogenisasi model untuk Konfigurasi Muatan 1 (Ampul 2 ml) dan Konfigurasi Muatan 2 (Tangki Baja dan peralatan lain).

3. Tanggung Jawab

Semua Personil yang terlibat dalam pengujian dan dokumentasi yang dilakukan dalam Protokol ini mempunyai tanggung jawab sebagai berikut:

Memastikan bahwa seluruh prosedur diikuti dengan benar sesuai Protokol.

Memastikan bahwa semua data yang diperlukan dicatat dengan benar dalam lembar kerja.

Memastikan *raw data*, isian pada lembar kerja, gambar dan diagram ditandatangani serta dibubuhi tanggal.

Bahwa laporan hasil pengujian dikerjakan sesuai Protokol, dan dokumentasi hasil uji merupakan bagian yang tidak terpisahkan dari Protokol ini (akan dilampirkan pada laporan validasi).

4. Referensi

Buku Manual Oven Merek Tipe

Farmakope.....

5. Alat Bahan Pendukung yang Diperlukan

Thermocontrol

Termokopel

Steritape

LAL Standard, sensitivity 0,125 EU/ml

LAL Reagent Water

Beaker glass berisi minyak silikon yang dilengkapi dengan termometer standar atau Thermoblock

Vortex mixer

Airborne Particle Counter Merek Tipe

Stopwatch

6. Pemeriksaan Jumlah Partikel dalam Oven

Prosedur :

Hidupkan oven tanpa pemanasan.

Ukur partikel pada tiga titik di depan masing-masing HEPA Filter (ada tiga HEPA filter) dengan menggunakan Particle Counter.

Lakukan 3 kali pengukuran.

Lampirkan data yang diperoleh ke Dokumen Kualifikasi.

Kriteria keberterimaan: Jumlah partikel dalam oven harus memenuhi persyaratan untuk kelas A.

7. Verifikasi Kebocoran Oven

Prosedur :

Tutup pintu pada sisi steril maupun sisi nonsteril dan pasang grendel pintu.

Set oven pada temperatur rendah (40°C) dan nyalakan oven dengan memutar tombol oven-pressure fan.

Uji kebocoran dengan menggunakan asap yang diciptakan dengan “smoke stick” merek di sepanjang sela-sela pintu. Kebocoran ditandai dengan hembusan angin dari sela-sela pintu yang menghalau asap.

Kriteria keberterimaan: Tidak ada kebocoran dari dalam oven baik ke ruangan nonsteril maupun ruangan steril yang ditunjukkan dengan tidak ada hembusan angin dari sela-sela pintu yang menghalau asap baik pada sisi steril maupun sisi nonsteril.

8. Kalibrasi Termokopel

Kalibrasi Termokopel harus dilaksanakan segera sebelum dan sesudah Kualifikasi Kinerja Oven.

Kalibrasi dilakukan dengan cara memasukkan secara bersamaan semua termokopel ke dalam *beaker glass* yang berisi minyak silikon yang dilengkapi dengan thermometer standar dipanaskan dengan menggunakan pelat pemanas dan pengaduk otomatis sampai temperatur 230 °C.

Setelah temperatur 230 °C tercapai selama 10 menit, catat hasil dari 5 kali pengukuran pada waktu berbeda.

Tentukan temperatur tertinggi dan terendah pada tiap pengukuran.

Lakukan penghitungan perbedaan antara temperatur tertinggi dan temperatur terendah dengan menggunakan rumus sbb:

$dT_{maks} (1) = Maks \text{ dari } (T_x(maks) - T_y(min));$ Termokopel x dan y

Tentukan juga perbedaan hasil pengukuran terbesar antara termokopel yang sedang diukur dan termokopel standar sesuai dengan rumus :

$dT_{maks} (2) = Maks \text{ dari } (T_{std}(t) - T_x(min)),$ $std = standar, x = termokopel$

Kriteria keberterimaan:

Perbedaan terbesar (maksimum) temperatur antara semua termokopel (rata-rata $dT_{maks} (1)$) tidak boleh lebih dari 1,0 °C.

Perbedaan terbesar (maksimum) temperatur antara sebuah termokopel dan termokopel standar (rata-rata $dT_{maks} (2)$) tidak boleh lebih dari 0,5 °C.

9. Pengamatan Distribusi Panas dalam Keadaan Kosong

Tujuan : Untuk mengetahui distribusi panas atau keseragaman panas di dalam oven kosong.

10. Prosedur :

- a. Pasang minimal 10 - 12 buah termokopel dalam chamber secara horizontal, vertikal dan lateral pada titik-titik yang ditunjuk pada Gambar 1. Gambar Titik Penempatan Termokopel).
- b. Hubungkan termokopel dengan recorder.
- c. Mulai siklus pemanasan.
- d. Catat hasil pada Lembar Kerja (Lampiran 2. Hasil Pengamatan dan Perhitungan).
- e. Lampirkan hasil rekam grafik sterilisasi.

Perhitungan :

1. Rata-rata temperatur dari masing-masing termokopel

$$T \text{ rata-rata} = T_1 + T_2 + T_3 + \dots + T_N / N$$

T = Bacaan temperatur dari masing-masing termokopel

N = Jumlah termokopel yang digunakan pada Temperatur Distribusi

2. Perbedaan temperatur daerah tertinggi dan daerah terendah dari masing-masing termokopel.

$$T = T_{\text{hot}} - T_{\text{cold}}$$

T = Perbedaan temperatur yang terbesar

T hot = Temperatur yang tertinggi

T cold = Temperatur yang terendah

3. Perbedaan temperatur terendah dan temperatur setting pada tiap termokopel

$$T = T_{\text{cold}} - T_{\text{set point}}$$

T = Perbedaan temperatur yang terkecil

T cold = Temperatur yang terendah

T set point = Temperature Setting yang diatur pada alat

Lakukan 3 kali pengamatan.

Kriteria keberterimaan:

Perbedaan antara temperatur yang tertinggi (*hottest point*) dan temperatur yang terendah (*coldest point*) : Maksimal 5°C.

Pengamatan Distribusi Panas dengan Muatan

Tujuan : Untuk menentukan daerah dengan temperatur terendah pada tiap jenis muatan oven / peralatan yang disterilkan.

Prosedur :

1. Masukkan ampul 2 ml kosong ke dalam oven sampai penuh (Konfigurasi Muatan 1) atau tangki baja serta peralatan (Konfigurasi Muatan 2).
2. Pasang termokopel pada oven pada posisi yang sama dengan yang digambarkan pada Lampiran 1. Gambar Titik Penempatan Termokopel.
3. Jalankan oven dan mulai sterilisasi / depirogenisasi pada setting 230oC selama 90 menit.
4. Catat temperatur pada saat program tersebut dimulai sampai dengan siklus sterilisasi otomatis dimulai (Lihat Pedoman CPOB 2012, Butir 115).
5. Pada saat siklus sterilisasi dimulai, catat temperatur pada lembar kerja (Lampiran 2. Hasil Pengamatan dan Perhitungan), lanjutkan pencatatan sampai siklus sterilisasi berakhir.
6. Lampirkan hasil rekam grafik sterilisasi.
7. Tentukan titik terendah dan titik tertinggi. Tentukan perbedaan temperatur masing-masing pada waktu tertentu.

Lakukan minimal 3 kali pengamatan.

Kriteria keberterimaan:

Perbedaan temperatur antara temperatur tertinggi dengan temperatur terendah tidak boleh melebihi 15°C pada siklus depirogenisasi.

Perbedaan temperatur terendah dengan temperatur setting tidak boleh lebih dari 2°C.

Pengamatan Penetrasi Panas dengan Muatan Maksimal

Percobaan ini dapat dilakukan bersamaan dengan Uji Endotoksin

Prosedur :

Lakukan percobaan ini pada peralatan yang disterilkan.

Letakkan peralatan / vial / ampul / tangki yang akan disterilkan dalam oven yang dikualifikasi.

Masukkan probe thermocouple ke dalam masing-masing perlengkapan / alat / vial / ampul atau bahan yang disterilkan.

Jalankan oven dan mulai sterilisasi pada setting 230°C selama 90 menit.

Catat temperatur pada saat program tersebut dimulai sampai dengan siklus sterilisasi otomatis dimulai.

Setelah tercapai temperatur sterilisasi / depirogenisasi (230oC), catat temperatur tiap 5 menit pada tabulasi.

Lampirkan hasil rekam grafik sterilisasi.

Tentukan titik terendah dan titik tertinggi.

Hitung L dari tiap termokopel.

Perhitungan :

1. Hitung lethal rate (L) dari temperatur terendah dan tertinggi dari tiap termokopel.

$$L = 10^{(t - 170)/Z}$$

t = Temperatur yang dibaca

170 oC = Temperatur dasar

Z = Temperatur incremental untuk oven (20)

2. Hitung acumulative lethality (Fh)

$$Fh = \Delta T \times \sum L$$

L = Lethal rate dari tiap waktu pengamatan

ΔT = Interval waktu pengamatan

Lakukan 3 kali pengamatan

Kriteria keberterimaan :

1. Temperatur dalam oven 220 °C – 235 °C selama minimal 60 menit.
2. Perbedaan temperatur tertinggi dan terendah tidak boleh lebih dari 10 °C.
3. Fh (170 °C) > 40 menit.

(Berdasarkan *Bacillus subtilis*, D(160°C) 10 menit, prinsip overkill, lebih dari pengurangan 12 log , Fh(160°C) = D(160°C) x (Log N(o) - Log N(t) = 120 menit. Dengan nilai Z = 20, dapat dihitung bahwa D(170°C) = 10 exp 0.5 = 3.3 maka Fh(170°C) = 3.3 x 12 = 40 menit).

Uji Endotoksin

Uji ini dapat dilakukan bersamaan dengan pengamatan penetrasi panas dengan menempatkan endotoksin di dekat semua termokopel, atau bila dilakukan setelah pengamatan penetrasi panas, endotoksin ditempatkan dekat dengan 50% jumlah termokopel dan pada daerah temperatur terendah.

Prosedur :

1. Gunakan minimal 10 buah indikator biologi endotoksin untuk masing-masing pola pengujian.
2. Tentukan kadar endotoksin sebelum digunakan untuk Uji Endotoksin.
3. Letakkan minimal 50 % endotoksin pada daerah yang diketahui temperaturnya terendah dan letakkan endotoksin berdekatan dengan ujung termokopel pada bagian dalam alat yang disterilkan.
4. Catat hasil pada lembar kerja (Lampiran 2. Hasil Pengamatan dan Perhitungan).

Lakukan 3 kali pengamatan

Kriteria keberterimaan :

Penurunan jumlah endotoksin tidak kurang dari 3log atau 1000 EU pada tiap lokasi.

Kontrol positif endotoksin menunjukkan jumlah minimal 1000 EU.

Kontrol negatif endotoksin tidak menunjukkan adanya endotoksin.

Catatan: Bila oven hanya digunakan untuk proses sterilisasi (tanpa depirogenisasi) lakukan seluruh tahap kualifikasi pada temperatur 180°C selama 1 jam.
Uji Sterilisasi hanya menggunakan mikroba *Bacillus subtilis* yang ditempatkan berdekatan dengan seluruh termokopel.



Lampiran 1. Hasil Pengamatan dan Perhitungan

Waktu	Suhu		
	Pengamatan I	Pengamatan II	Pengamatan III
Rata-rata			
Standar Deviasi			

TABEL NILAI F_T BERDASARKAN LOKASI TERMOKOPEL

Nomor Termokopel								Rata-rata	Standar Deviasi
1	2	3	4	5	6	7	8		

Lampiran 3. Hasil Pengamatan Uji Endotoksin dan Mikroba

HASIL PENGAMATAN UJI ENDOTOKSIN DAN MIKROBA
KONTROL POSITIF – NEGATIF

	Mikroba	Endotoksin
Percobaan I		
Kontrol Negatif		
Kontrol Positif		
Percobaan II		
Kontrol Negatif		
Kontrol Positif		
Percobaan III		
Kontrol Negatif		
Kontrol Positif		

UJI ENDOTOKSIN DAN MIKROBA

Lokasi			Jumlah Endotoksin		Mikroba	
X	Y	Z	Awal	Akhir	Tumbuh	Tidak Tumbuh
Percobaan I						
Percobaan II						
Percobaan III						

Lampiran 4. Laporan Penyimpangan dan Tindakan Perbaikan

LAPORAN PENYIMPANGAN DAN TINDAKAN PERBAIKAN
PENYIMPANGAN NO: _____

Uraian Penyimpangan:

Dilaporkan oleh:

Tanggal:

TINDAKAN PERBAIKAN

Tindak lanjut perbaikan yang akan dilakukan:

Dilaporkan oleh:

Tanggal:

RINGKASAN

Tujuan kualifikasi kinerja oven adalah menjamin bahwa parameter yang digunakan pada proses sterilisasi dan depirogenisasi telah cukup efektif dan efisien yaitu mampu menunjukkan sterility assurance level berupa penurunan endotoksin minimal 3 log dengan reference standard endotoksin E. coli dan penurunan jumlah mikroba minimal 6 log (metode overkill) pada konfigurasi muatan maksimum dalam wadah / barang yang paling sukar menerima panas yang ditempatkan pada daerah terdingin.

Tahap kualifikasi kinerja oven adalah:

- Verifikasi kebocoran oven
- Kalibrasi termokopel
- Pengamatan distribusi panas dalam keadaan kosong
- Pengamatan distribusi panas dengan muatan
- Pengamatan penetrasi panas dengan muatan maksimal
- Uji endotoksin

TES2

Pilihlah satu jawaban yang paling tepat!

- 1) Pada pemeriksaan jumlah partikel dalam oven, jumlah partikel non viable yang diperbolehkan ada pada titik pengujian dengan ukuran $\geq 5 \mu\text{m}$ adalah sebanyak:
 - A. 20/ m³
 - B. 29/ m³
 - C. 2900/ m³
 - D. 3520/ m³
 - E. 352000/ m³
- 2) Berikut ini adalah alat yang digunakan untuk pengukuran jumlah partikel dalam oven:
 - A. Cawan kontak
 - B. Autoklaf

- C. Settle plate
- D. Particle counter
- E. Smoke stick

3) Berikut ini merupakan prosedur pelaksanaan verifikasi kebocoran oven:

- A. Memasukkan secara bersamaan semua termokopel ke dalam beaker glass yang berisi minyak silicon.
- B. Tentukan temperatur tertinggi dan terendah pada tiap pengukuran.
- C. Lakukan penghitungan perbedaan antara temperatur tertinggi dan temperatur terendah.
- D. Pasang minimal 10 - 12 buah termokopel dalam chamber secara horizontal.
- E. Menggunakan asap yang diciptakan dengan "smoke stick" di sepanjang sela-sela pintu.

4) Kalibrasi termokopel dilaksanakan sebelum dan sesudah kualifikasi kinerja oven. Pencatatan hasil pengujian dilakukan setelah mencapai suhu:

- A. 160oC
- B. 170oC
- C. 210oC
- D. 230oC
- E. 240oC

5) Berikut ini adalah tujuan dilakukannya pengamatan distribusi panas dengan muatan pada kualifikasi kinerja oven:

- A. Untuk mengetahui jumlah kontaminan dalam oven.
- B. Untuk menentukan daerah dengan temperature tertinggi pada tiap jenis muatan oven atau alat yang disterilkan.
- C. Untuk menentukan daerah dengan temperatur terendah pada tiap jenis muatan oven atau alat yang disterilkan.
- D. Untuk mengetahui distribusi panas atau keseragaman panas di dalam oven.
- E. Untuk mengetahui jumlah partikel dalam oven.

Glosarium

- BP : British Pharmacope
FI : Farmakope Indonesia
mOsm/L : Mili osmol per liter
BM : Bobot molekul
°C : Derajat Celcius
LAL : *Limulus Amebocyte Lysate*

Daftar Pustaka

Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1978. *Formularium Nasional Edisi Kedua*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Halaman 323.

Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Halaman 173-174; 519-521; 1044.

Lachman, Leon.(1993) *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications Volume 2*, 2nd edition, New York: Marcell Dekker Inc. hal: 561

Lukas, Stefanus. 2006. *Formulasi Steril*. Yogyakarta: Andi Offset. Halaman 61, 81.

Lund, W. 1994. *The Pharmaceutical Codex 12th Edition*. London: The Pharmaceutical Press. Halaman 101.

Rowe, Raymond C., Sheskey, Paul J., Quinn, Marian E.. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Edition*. London: The Pharmaceutical Press. Halaman 637-639.

Sweetman, Sean C., 2009. *Martindale 36th Edition*. London: The Pharmaceutical Press. Halaman 2414.

Syamsuni .2007. Ilmu Resep. Penerbit Buku Kedokteran EGC : Jakarta

The Council of The Pharmaceutical Society of Great Britain. *The Pharmaceutical Codex, 12thed, Principles and Practice of Pharmaceutics.*, 1994. London: The Pharmaceutical Press (hal 164)

The Department of Health, Social Service and Public Safety. *British Pharmacopoeia 2002*. London. Halaman 1889.