



KEMENTERIAN  
KESEHATAN  
REPUBLIK  
INDONESIA



# MODUL TEKNOLOGI SEDIAAN STERIL

SEMESTER GANJIL (III)



**PROGRAM STUDI D III FARMASI  
JURUSAN FARMASI**

**POLTEKKES KEMENKES GORONTALO**

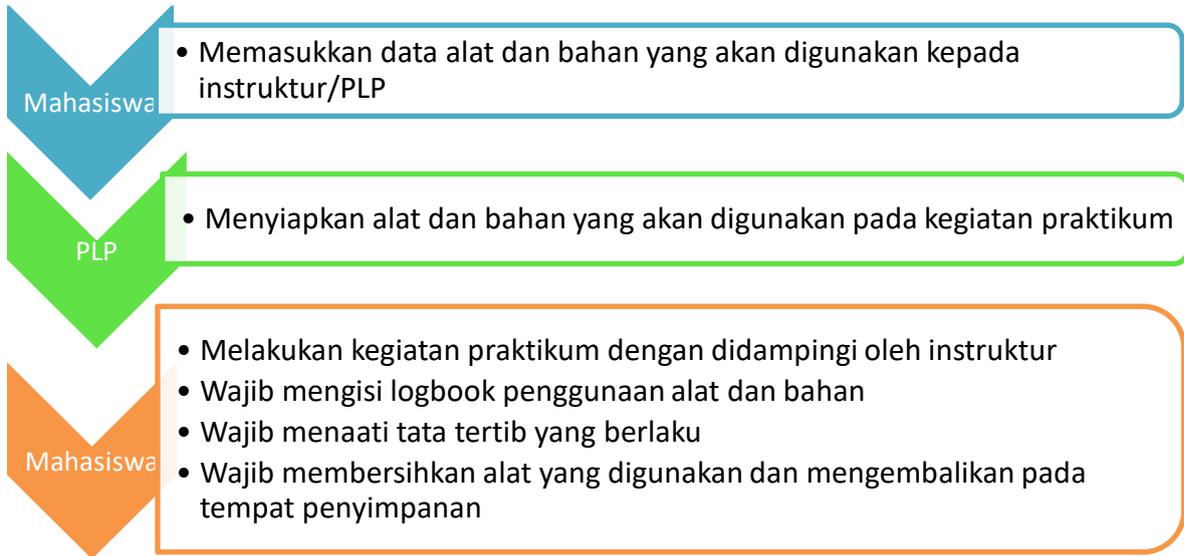
## **KATA PENGANTAR**

Dengan mengucapkan puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa akhirnya Modul Praktikum Teknologi Sediaan Steril ini dapat kami wujudkan. Maksud dari pembuatan Modul ini adalah untuk membantu mahasiswa yang melaksanakan praktikum Teknologi Sediaan Steril di Program Studi D III Farmasi Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Gorontalo. Modul praktikum ini dibuat berdasarkan percobaan dimana alat dan bahan bahan yang diperlukan disesuaikan dengan fasilitas yang ada di laboratorium. Sangat diharapkan mahasiswa membaca buku-buku literatur yang ada. Kritik dan saran dari segala pihak akan diterima dengan senang hati demi penyempurnaan diktat praktikum ini.

**Gorontalo, Juli 2023**

Tim Penyusun Panduan Praktikum  
Teknologi Sediaan Steril

## ALUR PEGGUNAAN LABORATORIUM UNTUK PRAKTIKUM JURUSAN FARMASI POLTEKKES KEMENKES GORONTALO



### TATA TERTIB PENGGUNAAN LABORATORIUM UNTUK PRAKTIKUM

1. Praktikan harus sudah siap di depan laboratorium 15 menit sebelum praktikum
2. Sebelum mengikuti praktikum, praktikan harus sudah menyiapkan tugas pendahuluan dan menguasai materi praktikum yang akan dikerjakan
3. Praktikan wajib menggunakan Alat Pelindung Diri selama berada di Laboratorium (berupa jas laboratorium, sepatu tertutup, masker, penutup kepala, sarung tangan)
4. Praktikan wajib membawa kotak peralatan
5. Praktikan wajib menjaga keamanan dan ketertiban laboratorium
6. Praktikan wajib menjaga kebersihan laboratorium sebelum dan sesudah bekerja
7. Praktikan wajib mengisi logbook penggunaan alat dan bahan
8. Praktikan wajib melaporkan jika terjadi kerusakan alat dan mengganti alat yang rusak tersebut maksimal 1 bulan setelah rusaknya alat
9. Setelah kegiatan, praktikan harus membersihkan alat yang digunakan serta meja kerja, dan membuang sampah sesuai ketentuan yang berlaku
10. Praktikan yang berhalangan hadir karena sakit atau hal lain, harus melapor kepada instruktur dengan membawa surat keterangan dari dokter atau orang tua/wali
11. Praktikan hanya diperbolehkan menggunakan laboratorium sesuai dengan jadwal praktikum, kecuali atas seising penanggung jawab laboratorium
12. Pelanggaran terhadap tata tertib ini akan diberikan sanksi berupa tidak diperkenankan mengikuti praktikum atau ujian praktikum

## RUBRIK PENILAIAN PRAKTIKUM

NO.	ASPEK PENILAIAN		SCORE	Keterangan
1	Jurnal/ Tugas Pendahuluan (15%)	Cover lengkap + isi lengkap+ Dapus lengkap (10 tahun terakhir)	100	✓
		Cover lengkap+ isi lengkap+ Dapus lengkap	95	✓
		Cover lengkap + isi kurang lengkap+ dapus lengkap	85	✓
		Cover kurang lengkap + isi kurang lengkap+ dapus lengkap	80	✓
		Cover kurang lengkap + isi kurang lengkap+ dapus kurang lengkap/tidak ada	75	✓
		Tidak ada cover+ isi kurang lengkap+Dapus tidak lengkap/tidak ada	70	✓
		Tidak ada cover+ isi kurang lengkap+Dapus tidak ada	65	✓
		Tidak ada jurnal/TP	0	✗
2	Respon (15%)	Mampu menjawab 5 soal dengan benar	80-100	✓
		Hanya mampu menjawab 4 soal dengan tepat	60-79	✓
		Hanya mampu menjawab 3 soal dengan tepat	40-59	✓
		Hanya mampu menjawab 2 soal dengan tepat	20-39	✓
		Hanya mampu menjawab 1 soal dengan tepat	< 20	✓
3	Keaktifan (20%)	kebersihan terjaga,alat bersih,Hasil Seuai, Tepat Waktu,dan Tertib	90-100	✓
		kebersihan terjaga,alat bersih,Hasil Seuai, kurang Tepat Waktu,dan kurang Tertib	80-89	✓
		kebersihan terjaga,alat bersih,Hasil kurang Seuai, kurang Tepat Waktu,dan kurang Tertib	70-78	✓
		kebersihan Kurang terjaga,alat Pecah/Kurang Bersih,Hasil kurang Seuai, kurang Tepat Waktu,dan kurang Tertib	60-69	✓
		Tidak memenuhi standar kelulusan nilai respon	0	✓
4	Diskusi (20%)	Sangat Paham	90-100	✓
		Paham	80-89	✓
		Cukup Paham	70-79	✓
		Kurang Paham	60-69	✓
		Tidak Paham	<60	✓
5	Laporan (30%)	Cover lengkap, Semua Aspek Penilaian lengkap, Dapus 10 tahun terakhir lengkap, Kerja sama terhadap kelompok	90-100	✓
		Cover lengkap, Semua Aspek Penilaian Kurang Lengkap, Dapus 10 tahun terakhir lengkap, Kerja sama terhadap kelompok	80-89	✓
		Cover lengkap, Semua Aspek Penilaian Kurang Lengkap, Dapus 50% dibawah dari 10 tahun, Kerja sama terhadap kelompok	70-79	✓
		Cover lengkap, Semua Aspek Penilaian Kurang Lengkap, Dapus 20% dibawah dari 10 tahun, Kurang Kerja sama terhadap kelompok	60-69	✓
		Tidak memenuhi semua aspek penilaian	<60	✓

✓ : dapat mengikuti praktikum

✗ : tidak dapat mengikuti praktikum

## RANCANGAN PELAKSANAAN PRAKTIKUM

### Pra-praktikum

- **Tugas pendahuluan** berupa penyusunan formula dan jurnal
- Formula disusun dan dikonsultasikan maksimal 3x dengan pembimbing dan harus membubuhkan ACC formula hingga pada saat diskusi formula dilaksanakan

Pekan diskusi formula	Topik
28 Agustus – 1 September	Injeksi Volume Besar Injeksi Volume Kecil
11 September – 15 September	Tetes Mata Salep Mata
25 September – 29 September	Tetes Telinga Tetes hidung
Catatan : <ul style="list-style-type: none"><li>- Konsultasi dengan pembimbing harus terdokumentasi pada lembar konsul</li><li>- Diskusi formula yakni dalam bentuk presentasi masing-masing kelompok</li></ul>	

- Jurnal berisikan formula terpilih dari hasil diskusi dan ditulis tangan per-orang pada format lembar kerja. Sertakan sampul dan daftar pustaka.

### Praktikum

- Instruktur akan melakukan pemeriksaan kelengkapan alat, modul, jurnal. Mahasiswa yang tidak jurnal TIDAK DIPERBOLEHKAN mengikuti praktikum
- **Responsi** akan dilakukan sebelum memulai pelaksanaan praktikum, dapat berbentuk kuis ataupun responsi lisan
- Penyampaian pengantar praktikum
- Penilaian **keaktifan** dari proses berjalannya praktikum, dapat berupa penilaian lisan

### Pascapraktikum

- Pengumpulan **laporan** maksimal H+3 setelah pelaksanaan praktikum
- Laporan perorangan dan ditulis tangan (format terlampir)
- **Diskusi** dilaksanakan maksimal sebelum pelaksanaan praktikum pekan selanjutnya

## TOPIK PRAKTIKUM

PEKAN	TOPIK	URAIAN TOPIK
4 Sept – 8 Sept 2023	Teori Sediaan Steril	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Spesifikasi Ruang Bersih dan penggunaan ruangan</li> <li>2. Sanitasi fasilitas produksi dan Hygiene personil</li> <li>3. Metode Sterilisasi dan pemilihan metode</li> <li>4. CPOB dan CDOB produk steril</li> </ol>
18– 22 Sept 2023	Injeksi volume besar  <b>500 mL</b> <b>3 sediaan/ kel</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Infus NaCl 0,45%</li> <li>2. Infus Dextrose 5%</li> <li>3. Infus Mannitol 20%</li> <li>4. Infus NaCl 0,9%</li> </ol>
2 Okt – 6 Okt 2023	Injeksi volume kecil  <b>Ampul 2 mL</b> <b>Vial 10 mL</b> <b>5 sediaan/ kel</b> <b>Bulk dibuat 100 mL</b>	Ampul <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aminophylline injection</li> <li>2. Lidocaine HCl</li> <li>3. Procaine HCl</li> <li>4. Dextrose 5%</li> </ol> Vial <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ascorbic acid injection</li> <li>2. Betamethasone suspension injection</li> <li>3. Efedrin HCl injection</li> <li>4. Ibuprofen injection</li> </ol>
16 – 20 Okt 2023	Sediaan mata  <b>Tetes mata 10 mL</b> <b>Salep mata 10 gram</b> <b>3 Sediaan/kel</b> <b>Bulk tetes mata</b> <b>dibuat 50 mL</b>	Tetes mata : <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nafazoline HCl Ophthalmic Solution</li> <li>2. Polyvinyl Alcohol Ophthalmic Solution</li> <li>3. Tetrahydrozoline HCl Ophthalmic Solution</li> <li>4. HPMC Ophthalmic Solution</li> </ol> Salep mata : <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Oxytetracycline HCl Ophthalmic Ointment</li> <li>2. Kloramfenikol Ophthalmic Ointment</li> <li>3. Gentamicin Sulfate Ophthalmic Ointment</li> <li>4. Erythromycin Ophthalmic Ointment</li> </ol>
30 Okt – 03 Nov 2023	Sediaan telinga  <b>Tetes telinga 10 mL</b> <b>3 Sediaan/kel</b> <b>Bulk 50 mL</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kloramfenikol Ear Drops</li> <li>2. Ofloxacin Ear Drops</li> <li>3. Natrium Docusate Ear Drops</li> <li>4. Benzokain Ear Drops</li> </ol>
	Sediaan hidung  <b>Tetes hidung 10 mL</b> <b>3 Sediaan/kel</b> <b>Bulk 50 mL</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Oxymetazolyne HCl</li> <li>2. NaCl</li> <li>3. Xylomethazoline HCl</li> <li>4. Antazolin hcl</li> </ol>
13 Nov – 17 Nov 2023	Evaluasi sediaan	Evaluasi pada seluruh sediaan yang telah dibuat

## DAFTAR ISI

Kata Pengantar .....	i
Tata tertib .....	ii
Daftar Isi .....	iii
ALUR PEGGUNAAN LABORATORIUM .....	iii
TATA TERTIB PENGGUNAAN LABORATORIUM .....	iii
RUBRIK PENILAIAN PRAKTIKUM.....	iv
PRAKTIKUM 1	
TEORI SEDIAAN STERIL.....	9
PRAKTIKUM 2	
PEMBUATAN SEDIAAN INJEKSI VOLUME BESAR .....	21
PRAKTIKUM 3	
EVALUASISEDIAAN INJEKSI VOLUME BESAR .....	28
PRAKTIKUM 4	
PEMBUATAN SEDIAAN INJEKSI VOLUME KECIL .....	32
PRAKTIKUM 5	
EVALUASISEDIAAN INJEKSI VOLUME KECIL .....	33
PRAKTIKUM 6	
PEMBUATAN SEDIAAN MATA .....	34
PRAKTIKUM 7	
PEMBUATAN SEDIAAN TELINGA .....	38
PRAKTIKUM 8	
PEMBUATAN SEDIAAN HIDUNG .....	39
PRAKTIKUM 9	
EVALUASISEDIAAN OBAT TETES STERIL .....	41
PRAKTIKUM 10	
EVALUASI SEDIAAN SEMISOLID STERIL.....	46
Daftar Pustaka .....	50



# PRAKTIKUM 1

## TEORI SEDIAAN STERIL

### A. SPESIFIKASI RUANG BERSIH DAN PENGGUNAANYA

Ruang bersih adalah ruangan dengan keadaan terkontrol yang diperbolehkan untuk digunakan sebagai ruang pembuatan sediaan obat steril (Badan POM RI, 2013). Untuk pembuatan sediaan steril, dilakukan pada ruang kelas A, B, C, dan D (*white area*). Untuk pembuatan sediaan obat non steril dilakukan pada kelas E (*grey area*) yang spesifikasi kebersihannya tidak seketat ruang bersih untuk pembuatan sediaan obat steril.

Kelas bersih, secara umum dapat dibedakan menjadi tiga, yaitu daerah putih (*white area*) atau kelas A, B, C dan D; daerah abu (*grey area*) atau kelas E; dan daerah hitam (*black area*) atau kelas F. Semakin ke arah daerah putih, maka daerah tersebut semakin terkontrol atau semakin tinggi tingkat kebersihannya. Produksi sediaan obat steril dilakukan pada *white area*, sementara *grey area* digunakan untuk perlakuan terhadap sediaan yang telah berada dalam wadah primer sehingga tidak ada kontak langsung sediaan dengan lingkungan luar.

Grey area digunakan untuk memproses sediaan yang sudah tertutup rapat, misalnya untuk kegiatan sterilisasi akhir (proses sterilisasi ketika sediaan obat sudah di-capping /sudah dalam keadaan tertutup rapat) dan pengemasan sediaan dalam kemasan primer ke kemasan sekunder.

*Black area* adalah area yang tidak terkontrol kebersihannya artinya tidak ditetapkan jumlah minimal partikel *viable* maupun non *viable* yang ada pada ruangan tersebut. Dengan demikian, memiliki resiko kontaminasi yang cukup tinggi, dan tidak digunakan untuk proses pembuatan obat, melainkan sebagai area ganti personel saja.

Kriteria penggunaan ruang bersih berdasarkan CPOB 2018 yakni :

Spesifikasi Ruang Bersih	Penjelasan Peruntukan
Kelas A	Zona untuk kegiatan yang berisiko tinggi, misalnya zona pengisian, wadah tutup karet, ampul dan vial terbuka, penyambungan secara aseptis. Umumnya kondisi ini dicapai dengan memasang unit aliran udara laminar ( <i>laminar air flow</i> ) di tempat kerja. Sistem udara laminar hendaklah mengalirkan udara dengan kecepatan merata berkisar 0,36 – 0,54 m/detik (nilai acuan) pada posisi kerja dalam ruang bersih terbuka. Keadaan laminar yang selalu terjaga hendaklah dibuktikan dan divalidasi. Aliran udara searah berkecepatan lebih rendah dapat digunakan pada isolator tertutup dan kotak bersarung tangan.
Kelas B	Untuk pembuatan dan pengisian secara aseptis, Kelas ini adalah lingkungan latar belakang untuk zona Kelas A.
Kelas C dan D	Area bersih untuk melakukan tahap proses pembuatan dengan risiko lebih rendah.

Ruang bersih dan sarana udara bersih diklasifikasikan sesuai dengan EN ISO 14644-1. Klasifikasi hendaklah dibedakan dengan jelas dari pemantauan lingkungan pada saat operasional. Jumlah maksimum partikulat udara yang diperbolehkan untuk tiap kelas kebersihan adalah sebagai berikut:

Ukuran Partikel -- Kelas	Nonoperasional		Operasional	
	Jumlah maksimum partikel /m <sup>3</sup> yang diperbolehkan			
	≥ 0,5 μm	≥ 5 μm	≥ 0,5 μm	≥ 5 μm
A	3.520	20	3.520	20
B	3.520	29	352.000	2.900
C	352.000	2.900	3.520.000	29.000
D	3.520.000	29.000	Tidak ditetapkan	Tidak ditetapkan

Batas mikroba yang disarankan untuk pemantauan area bersih selama kegiatan berlangsung :

Kelas	Batas yang disarankan untuk cemaran mikroba (*)			
	Sampel udara <i>cfu/m<sup>3</sup></i>	Cawan papir (dia. 90 mm) <i>cfu/4 jam (**)</i>	Cawan kontak (dia. 55 mm) <i>cfu/plate</i>	Sarung tangan 5 jari <i>cfu/sarung tangan</i>
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Catatan: (\*) Nilai rata-rata

(\*\*) Cawan papir dapat dipaparkan kurang dari 4 jam

### Klasifikasi Penggunaan Ruang Bersih Untuk Produksi Sediaan Obat Steril

Kondisi Sterilisasi	Operasional	Ruang bersih
Produk yang disterilisasi akhir (non-aseptik)	Penyiapan larutan, salep, krim, suspensi, emulsi steril	Kelas C Dapat dilakukan pada kelas D bila telah dilakukan usaha untuk mengurangi kontaminasi, misalnya dengan saluran yang secara keseluruhan tertutup ( <i>closed vessel</i> )
	Pengisian larutan ke dalam wadah sediaan ( <i>filling</i> ) LVP dan SVP	Kelas A dengan lingkungan C sebagai <i>background</i> ( <i>grade A background C</i> )
Produk yang dibuat dengan teknik aseptik	Penyiapan bahan awal dan larutan, suspensi, emulsi, salep dan krim steril	Kelas A dengan ruang B sebagai latar belakang ( <i>Grade A background B</i> ) Bila dilakukan filtrasi steril sebelum ditutup, maka boleh dengan latar belakang ruang kelas C
	Penyiapan untuk <i>filling</i> LVP dan SVP	Kelas A dengan latar belakang kelas B ( <i>Grade A background B</i> )

Kelas	Contoh kegiatan untuk produk dengan sterilisasi akhir (lihat Butir 28 - 30)
A	Pengisian produk, bila ada risiko di luar kebiasaan
C	Pembuatan larutan, bila ada risiko di luar kebiasaan. Pengisian produk
D	Pembuatan larutan dan penyiapan komponen untuk proses pengisian selanjutnya

Kelas	Contoh kegiatan pembuatan secara aseptis (lihat Butir 32 - 36)
A	Pembuatan dan pengisian secara aseptis
C	Pembuatan larutan yang akan disaring
D	Penanganan komponen setelah pencucian

## B. SANITASI FASILITAS PRODUKSI DAN HYGIENE PERSONIL

Operator/personel produksi dalam pembuatan sediaan steril merupakan sumber kontaminan terbesar bagi produk, dengan demikian harus dikendalikan. Salah satu pengendalian kontaminasi yang berasal dari personel adalah penggunaan baju kerja yang tidak melepaskan partikel dari kulit maupun rambut personel. Semakin tinggi tingkat kebersihan ruangan, maka semakin tinggi perlindungan produk terhadap kontaminasi dari personel produksi, dengan demikian tiap ruangan kelas bersih akan memiliki baju kerja dan perlengkapannya yang berbeda-beda.

Di industri farmasi, tiap personel yang masuk ke area produksi obat diharuskan mengenakan pakaian pelindung (baju kerja), baik di area produksi obat non steril maupun produksi obat steril. Pakaian rumah dan pakaian kerja regular tidak boleh digunakan masuk ke dalam ruang produksi, *product development* dan ruang evaluasi obat (Badan POM RI, 2018).

Untuk produksi sediaan steril, tiap personel yang bekerja di Kelas A/B harus menggunakan pakaian kerja steril (disterilkan atau disanitasi dengan memadai) dan hendaknya disediakan untuk tiap sesi kerja. Dalam proses pembuatan obat steril, sarung tangan harus secara rutin dilakukan disinfeksi selama bekerja, menggunakan alkohol 70%, biasanya isopropil alkohol (IPA). Masker dan sarung tangan hendaklah diganti paling sedikit tiap sesi kerja. Arloji, kosmetika dan perhiasan hendaklah tidak dipakai di area bersih. Berikut merupakan prosedur penggunaan baju kerja steril untuk *grey area*.

Alat : Kelengkapan baju kerja (baju steril lengkap)





Berbeda dengan *grey area*, *white area* digunakan untuk menyiapkan sediaan obat awal hingga dikemas dalam kemasan primer, dengan demikian memiliki tingkat kebersihan yang lebih tinggi.

Alat : Kelengkapan baju kerja (baju steril lengkap)

Instruksi penggunaan baju kerja steril di area ini adalah sebagai berikut:



- II. Baju Steril White Area**  
*Aseptic pouring*
- Baju overall steril
  - Kaca mata pelindung
  - Masker
  - Sarung tangan steril
  - Shoe cover white area



Tiap personel yang masuk ke area pembuatan obat hendaklah menggunakan sarana mencuci tangan dan mencuci tangannya sebelum memasuki area produksi sesuai prosedur mencuci tangan sebelum menggunakan baju kerja untuk area bersih (Badan POM RI, 2013).

Cuci tangan secara menyeluruh di sarana cuci tangan yang disediakan dengan menggunakan sabun cair yang disediakan. Gunakan sikat yang disediakan bila sela-sela kuku kotor. Sikat sela-sela kuku sampai bersih. Kuku harus pendek pada waktu cuci tangan. Perhatikan instruksi dalam bentuk gambar di bawah ini untuk mempraktekkan prosedur tersebut.





**Pemakaian Baju Steril untuk Aseptic Area Selesai**

### C. METODE STERILISASI DAN PEMILIHAN METODE

metode sterilisasi dapat digolongkan menjadi dua, yaitu metode sterilisasi dengan cara panas dan sterilisasi dengan cara dingin. Metode sterilisasi dengan cara panas dibagi menjadi sterilisasi panas kering (menggunakan oven pada suhu 160-180°C selama 30-240 menit), dan sterilisasi panas basah (menggunakan autoklaf dengan suhu 121°C dengan tekanan 15 psi, selama 15 menit). Metode sterilisasi dengan cara dingin dapat dibagi menjadi dua, yaitu teknik *removal*/penghilangan bakteri, dan teknik membunuh bakteri. Teknik *removal* dapat menggunakan metode filtrasi dengan membran filter berpori 0,22µm. Teknik membunuh bakteri dapat menggunakan radiasi (radiasi sinar gama menggunakan isotop radioaktif Cobalt 60) dan gas etilen oksida (dengan dosis 25 KGy). Metode lain untuk membunuh bakteri dengan menggunakan cairan kimia seperti formaldehida, tidak dapat digunakan karena memiliki efek toksik terhadap bahan yang disterilkan. Rangkuman metode sterilisasi ditampilkan pada tabel 2.1.

**Metode dan Kondisi Sterilisasi**

<b>Metode Sterilisasi</b>	<b>Kondisi</b>
<b>Autoklaf</b> (Cara Panas Basah)	Suhu 121°C selama 15 menit, 134°C 3 menit
<b>Oven</b> (Cara Panas Kering)	Suhu 160°C selama 120 menit, atau Suhu 170°C selama 60 menit, atau Suhu 180°C selama 30 menit
<b>Radiasi Sinar <math>\gamma</math>, Elektron dipercepat</b> (Cara Dingin)	Cobalt 60 dengan dosis 25 KGy
<b>Gas Etilen Oksida</b> (Cara Dingin)	800-1200 mg/L 45-63°C, RH 30-70% 1-4 jam
<b>Filtrasi</b> ( <i>Removal</i> Bakteri)	Membran filter steril dengan pori $\leq$ 0,22 µm

Titik kritis sterilisasi, selain melakukan prosedur sterilisasi dengan benar, juga memilih metode sterilisasi yang tepat berdasarkan sifat fisika kimia bahan aktif, terutama stabilitas alat/bahan terhadap panas. Alat yang tahan akan pemanasan, misalnya: beaker glass, gelas kimia, erlenmeyer, batang pengaduk, batang pipet, dapat dilakuakn sterilisasi menggunakan cara panas, baik panas basah (autoklaf) ataupun panas kering (oven). Alat yang tidak tahan panas, misalnya tutup pipet, wadah sediaan yang terbuat dari plastik tidak tahan panas,

dapat disterilkan dengan menggunakan cara dingin, misalnya dengan dialiri gas etilen oksida atau disterilkan dengan cara radiasi. Apabila tidak memungkinkan dilakukan sterilisasi dengan cara tersebut, maka dilakukan desinfeksi dengan cara merendam alat tersebut dalam alkohol 70% selama 24 jam (hal ini belum menjamin sterilitas alat).

Untuk sterilisasi bahan, selain memperhatikan stabilitas bahan terhadap panas, perlu kita perhatikan bentuk bahan. Untuk bahan dengan bentuk serbuk, semisolid, liquid berbasis non air (misalnya cairan berminyak) yang stabil terhadap pemanasan, maka pilihan metode utama untuk sterilisasi adalah menggunakan panas kering (oven). Bila bentuk bahan yang akan disterilisasi adalah likuida berbasis air, maka pilihan utama sterilisasinya adalah menggunakan panas basah (autoklaf). Terdapat pohon keputusan untuk mempermudah pengambilan keputusan terkait metode sterilisasi yang sesuai untuk bahan Anda, dapat dilihat pada gambar 2.2.

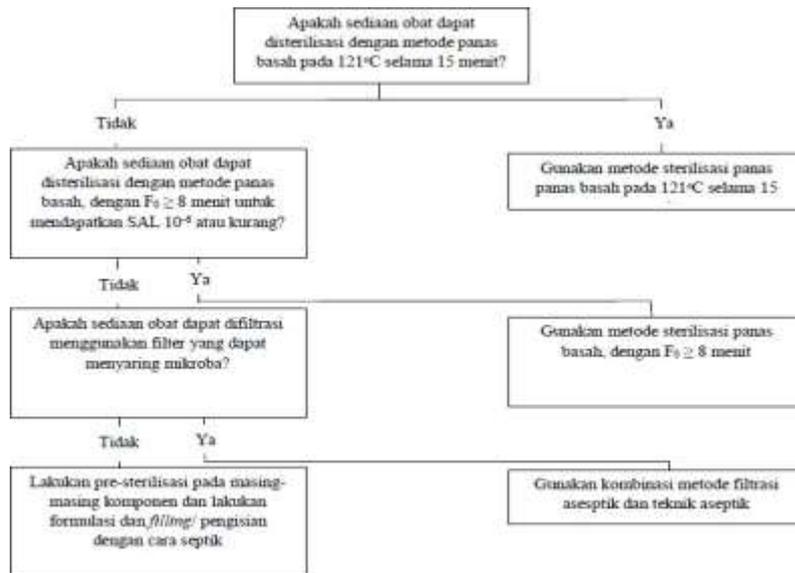
Berdasarkan gambar 2.2., bila bahan yang akan disterilisasi adalah cairan dengan pembawa air, maka:

1. Apabila bahan dapat disterilisasi dengan menggunakan autoklaf, dengan suhu 121°C selama 15 menit, maka dipilih metode sterilisasi cara panas kering menggunakan autoklaf pada suhu 121°C selama 15 menit.
2. Bila tidak, maka perlu kita pastikan, apakah bahan tersebut dapat tetap disterilkan dengan autoklaf, akan tetapi kita hitung terlebih dahulu nilai  $F_0$ . Untuk memperoleh nilai  $F_0$  maka kita perlu mengetahui jumlah mikroba yang ada pada sediaan, kemudian resistensi mikroba yang ada pada bahan. Dengan mengetahui keduanya, kita melakukan sterilisasi menggunakan autoklaf dengan metode bioburden, yaitu berdasarkan jumlah dan resistensi bakteri yang terdapat dalam sediaan sebelum dilakukan sterilisasi.

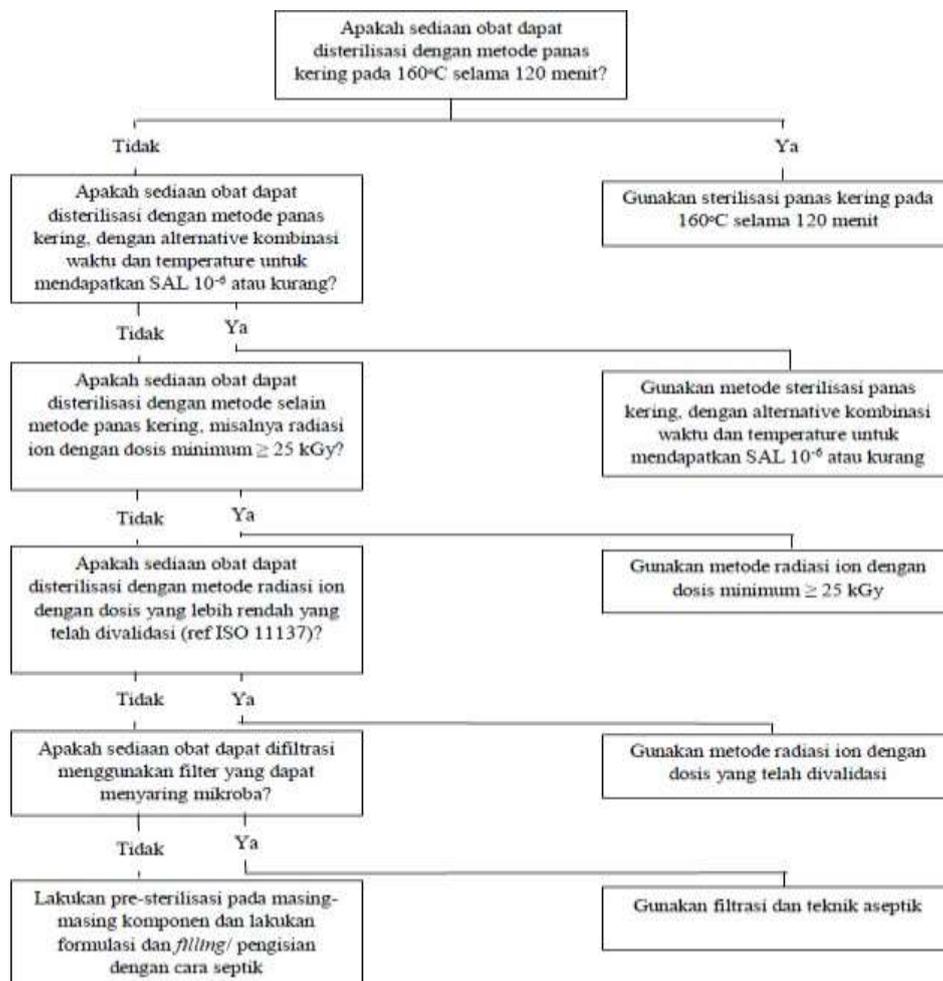
Rumus  $F_0$

$$F_0 = \Delta t \sum 10^{\frac{T-121}{z}}$$

3. Apabila metode ke-2 tidak dapat dilakukan, karena bahan tidak stabil terhadap panas, maka metode sterilisasi yang dipilih adalah filtrasi, yaitu proses menghilangkan bakteri dengan cara menyaring menggunakan membran filter berukuran 0,22  $\mu\text{m}$ . Biasanya sebelum menggunakan filter dengan ukuran tersebut, terlebih dahulu disaring menggunakan membran filter berukuran 0,45  $\mu\text{m}$ .
4. Apabila cara ke-3 tidak dapat dilakukan, maka proses pembuatan dilakukan dengan metode aseptik, tanpa dilakukan sterilisasi akhir.



Pohon keputusan untuk pemilihan sterilisasi sediaan cair berbasis air (aqueous) (dari CPMP/QWP/054/98).



Pohon Keputusan Menentukan Metode Sterilisasi yang Tepat

Apabila bahan berupa serbuk, cairan dengan pembawa non air, semisolid, maka:

1. Apabila bahan tahan terhadap pemanasan, maka metode sterilisasi terpilih adalah cara panas kering, menggunakan oven dengan suhu 160°C selama 2 jam.
2. Apabila tidak bisa dilakukan cara pertama, maka dilakukan sterilisasi menggunakan oven dengan waktu yang dikurangi.
3. Bila cara ke-2 tidak dapat dilakukan, maka dipilih metode radiasi, menggunakan senyawa Cobalt 60 dengan dosis 25 kGy.
4. Bila tidak dapat dilakukan, maka dilakukan dengan metode radiasi, dengan dosis radiasi diturunkan.
5. Apabila metode radiasi tidak dapat dilakukan, maka dilakukan proses sterilisasi filtrasi.
6. Apabila metode sterilisasi filtrasi tidak dapat dilakukan, maka dilakukan dipilih cara aseptik untuk membuat sediaan, tanpa dilakukan sterilisasi akhir.

#### **D. CPOB DAN CDOB PRODUK STERIL**

Produk steril hendaklah dibuat dengan persyaratan khusus dengan tujuan memperkecil risiko kontaminasi mikroba, partikulat dan pirogen, yang sangat tergantung dari keterampilan, pelatihan dan sikap personel yang terlibat. Pemastian Mutu sangatlah penting dan pembuatan produk steril harus sepenuhnya mengikuti secara ketat metode pembuatan dan prosedur yang ditetapkan dengan seksama dan tervalidasi. Pelaksanaan proses akhir atau pengujian produk jadi tidak dapat dijadikan sebagai satu-satunya andalan untuk menjamin sterilitas atau aspek mutu lain.

Pembuatan produk steril hendaklah dilakukan di area bersih, memasuki area ini hendaklah melalui ruang penyangga udara untuk personel dan/atau peralatan dan bahan. Area bersih hendaklah dijaga tingkat kebersihannya sesuai standar kebersihan yang ditetapkan dan dipasok dengan udara yang telah melewati filter dengan efisiensi yang sesuai. Berbagai kegiatan persiapan komponen, pembuatan produk dan pengisian hendaklah dilakukan di ruang terpisah di dalam area bersih. Kegiatan pembuatan produk steril dapat digolongkan dalam dua kategori; pertama produk yang disterilkan dalam wadah akhir dan disebut juga sterilisasi akhir, kedua produk yang diproses secara aseptis pada sebagian atau semua tahap.

Area bersih untuk pembuatan produk steril digolongkan berdasarkan karakteristik lingkungan yang dipersyaratkan. Tiap kegiatan pembuatan membutuhkan tingkat kebersihan ruangan yang sesuai dalam keadaan operasional untuk meminimalkan risiko kontaminasi oleh partikulat dan/atau mikroba pada produk dan/atau bahan yang ditangani. Ruang bersih dan sarana udara bersih hendaklah dipantau secara rutin pada saat kegiatan berlangsung dan penentuan lokasi pengambilan sampel hendaklah berdasarkan studi analisis risiko yang dilakukan secara formal dan dari data yang diperoleh selama penentuan klasifikasi ruangan dan/atau sarana udara bersih. Parameter lain misal suhu dan kelembaban udara akan tergantung pada jenis produk dan proses yang dilakukan. Parameter ini tidak boleh memengaruhi kelas kebersihan yang dipersyaratkan.

Di mana berlangsung kegiatan aseptis, hendaklah sering dilakukan pemantauan misal dengan cawan papar, pengambilan sampel udara secara volumetris, dan pengambilan sampel permukaan (dengan menggunakan cara usap dan cawan kontak). Pengambilan sampel selama kegiatan berlangsung tidak boleh memengaruhi perlindungan zona. Hasil pemantauan hendaklah menjadi bahan pertimbangan ketika melakukan pengkajian catatan bets dalam rangka pelulusan produk jadi. Permukaan tempat kerja dan personel hendaklah dipantau setelah suatu kegiatan kritis selesai dilakukan. Pemantauan tambahan secara mikrobiologis juga dibutuhkan di luar kegiatan produksi misal setelah validasi sistem, pembersihan dan sanitasi.

### **PRODUK YANG DISTERILISASI AKHIR**

Penyiapan komponen dan sebagian besar produk, yang memungkinkan untuk disaring dan disterilisasi, hendaklah dilakukan di lingkungan minimal Kelas D untuk mengurangi risiko kontaminasi mikroba dan partikulat. Bila ada risiko terhadap produk yang di luar kebiasaan yaitu karena kontaminasi mikroba, misal, produk yang secara aktif mendukung pertumbuhan mikroba atau harus didiamkan selama beberapa saat sebelum sterilisasi atau terpaksa diproses dalam tangki tidak tertutup, maka penyiapan hendaklah dilakukan di lingkungan Kelas C.

Pengisian produk yang akan disterilisasi akhir hendaklah dilakukan di lingkungan minimal Kelas C. Bila ada risiko terhadap produk yang di luar kebiasaan yaitu karena kontaminasi dari lingkungan, misal karena kegiatan pengisian berjalan lambat atau wadah berleher-lebar atau terpaksa terpapar lebih dari beberapa detik sebelum ditutup, pengisian hendaklah dilakukan di zona Kelas A dengan latar belakang minimal Kelas C. Pembuatan dan pengisian salep, krim, suspensi dan emulsi umumnya hendaklah dilakukan di lingkungan Kelas C sebelum disterilisasi akhir.

### **PEMBUATAN SECARA ASEPTIS**

Komponen, setelah dicuci, hendaklah ditangani di lingkungan minimal Kelas D. Penanganan bahan awal dan komponen steril, kecuali pada proses selanjutnya untuk disterilisasi atau disaring dengan menggunakan filter mikroba, hendaklah dilakukan di lingkungan Kelas A dengan latar belakang Kelas B.

Proses pembuatan larutan yang akan disterilisasi secara filtrasi hendaklah dilakukan di lingkungan Kelas C; bila tidak dilakukan filtrasi, penyiapan bahan dan produk hendaklah dilakukan di lingkungan Kelas A dengan latar belakang Kelas B.

Penanganan dan pengisian produk yang dibuat secara aseptis hendaklah dilakukan di lingkungan Kelas A dengan latar belakang Kelas B. Transfer wadah setengah-tertutup, yang akan digunakan dalam proses beku-kering (freeze drying) hendaklah, sebelum proses penutupan dengan stopper selesai, dilakukan di lingkungan Kelas A dengan latar belakang Kelas B atau dalam nampan transfer yang tertutup di lingkungan Kelas B. Pembuatan dan pengisian salep, krim, suspensi dan emulsi hendaklah dilakukan di lingkungan Kelas A dengan latar belakang Kelas B, apabila produk terpapar dan tidak akan disaring.

## PRAKTIKUM 2

### PEMBUATAN SEDIAAN INJEKSI VOLUME BESAR

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).

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). 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 Department of Health, Social Service and Public Safety, 2002 – British Pharmacope 2009). Kecuali dinyatakan lain, infus intravena tidak boleh mengandung bakterisida atau dapar (Lachman, 1993). 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).

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.

PARAMETER	SVP – injeksi larutan	LVP- infus
Volume	< 10 ml	≥ 100 ml
Wadah	Dosis tunggal (ampul) Dosis ganda (vial)	Vial ≥ 100 mL, flacon, piggy back
pH & tonisitas	Isotonis, isohidri (im, sc, intra dermal), iv sebaiknya	iv, isotonis, isoosmoles, & isohidri
Pengawet	(-) dosis tunggal (+) multiple dose	X
Dapar, antioksidan	Jika diperlukan	X
Pirogen	FI IV tidak dipersyaratkan	Bebas pirogen
Kontaminan partikulat- FI IV (partikel/ ml)	> 50µm-negative : no visual particles, ≥ 25µm: <XXX ≥ 10µm: <XXXX	> 50µm-negative : no visual particles, ≥ 25µm: < XX ≥ 10µm: < XXXX

## A. TONISITAS

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

### A. 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 : Ekivalensi 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?

Tonisitas sediaan = m x E

$$= 2\% \times 0,15$$

$$= 0,3\%$$

NaCl yang harus ditambahkan agar larutan isotonis

$$= 0,9\% - 0,3\%$$

$$= 0,6\%$$

b. Contoh soal 2:

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

**Berapa NaCl yang perlu ditambahkan agar isotonis?**

- Ranitidin HCl 27,9 mg/mL = 2,79 g/100mL = 2,79%
- Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> anhidrat, di dalam larutan membentuk Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> dihidrat sehingga kesetaraan konsentrasinya menjadi: [Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> dihidrat]

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

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

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

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

- KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,5 mg/mL = 0,15 g/100mL = 0,15%

Dari FI IV hlm. 1236 – 1361 didapatkan:

Nama Zat	Konsentrasi	E
Ranitidin HCl	2,79%	E <sup>3%</sup> = 0,16
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> dihidrat	0,11%	E <sup>0,5%</sup> = 0,44
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 1,5 mg/mL	0,15%	E <sup>0,5%</sup> = 0,48

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

Nama Zat	Konsentrasi	E	Tonisasitas (%)
Ranitidin HCl	2,79 %	E <sup>3%</sup> = 0,16	2,79% x 0,16 = 0,446
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> dihidrat	0,11 %	E <sup>0,5%</sup> = 0,44	0,11% x 0,44 = 0,0484
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 1,5 mg/mL	0,15 %	E <sup>0,5%</sup> = 0,48	0,15% x 0,48 = 0,072
Tonisasitas total sediaan			= 0,446+0,0484+0,072 = 0,5664

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

$$= 0,3336$$

## B. Metode Penurunan Titik Beku

Suatu sediaan dikatakan isotonis jika mengakibatkan penurunan titik beku ( $\Delta T_f$ ) 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 tonisitas sediaan apabila data zat aktif dan eksipien terlarut ada yang berupa data E dan  $\Delta T_f$ . Ada 2 cara dalam menghitung tonisitas 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<sub>b</sub> = turunya titik beku larutan terhadap pelarut murninya

K = turunya titik beku pelarut dalam MOLAR (konstanta Krioskopik air = 1,86 yang menunjukkan turunya 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)

#### 1. Contoh Soal:

R/ Ranitidin HCl            27,9 mg  
      Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> anhidrat    0,98 mg  
      KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>                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	$\Delta T_f^{1\%}$	Konsentrasi zat (%)	$\Delta T_f$ Zat Dalam Sediaan
Ranitidin HCl	0,1	2,79	0,279
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> dihidrat	0,24	0,11	0,0264
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0,25	0,15	0,0375

Isotonis  $\rightarrow \Delta T_f = 0,52$

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

$\Delta T_f$  sebesar 0,52 sebanding dengan 0,9% NaCl maka  $\Delta T_f$  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.

### C. Metode Liso

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

➤ Hubungan antara Ekivalensi NaCl (E) dengan Liso:

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

Keterangan:

E = Ekivalensi NaCl

Liso = Nilai tetapan Liso zat (lihat tabel)

M = Massa molekul zat

➤ Hubungan antara  $\Delta T_f$  dengan Liso :

$$\Delta T_f = \frac{Liso \times m \times 1000}{M \times V}$$

Keterangan:

$\Delta T_f$  = Penurunan titikbeku

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, 2<sup>nd</sup> ed., 1992, 211; Physical Pharmacy, 1993, Ed. 4<sup>th</sup>, 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	NaCl, <i>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>

## OSMOLARITAS (FI ED. 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 all, 1993, 2nd edition, hlm. 561)

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

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 OSMOLARITAS DAN TONISITAS

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

# PRAKTIKUM 3

## EVALUASI SEDIAAN INJEKSI VOLUME BESAR

### 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 *viable*.

**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.

## PRAKTIKUM 4

### 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. 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). Terdapat juga sediaan injeksi rekonstitusi yang 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.

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

# PRAKTIKUM 5

## EVALUASI SEDIAAN INJEKSI VOLUME KECIL

### 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).

## PRAKTIKUM 6

### PEMBUATAN SEDIAAN MATA

Sediaan mata merupakan bentuk sediaan khusus yang di desain untuk dapat digunakan pada permukaan mata (topikal), ke dalam mata (intraocular), area sekitar mata (periocular) atau digunakan bersamaan dengan bantuan alat. Larutan obat mata adalah larutan steril, bebas partikel asing, merupakan sediaan yang dibuat dan dikemas sedemikian rupa hingga sesuai digunakan pada mata.

- Suspensi obat mata adalah sediaan cair steril yang mengandung partikel-partikel yang terdispersi dalam cairan pembawa untuk pemakaian pada mata seperti yang tertera pada *Suspensi*. Obat dalam suspensi harus dalam bentuk termikronisasi agar tidak menimbulkan iritasi dan atau goresan pada kornea. **(FI V, hal 48-49)**
- Obat tetes mata adalah sediaan steril dalam bentuk larutan atau suspensi dengan pembawa minyak ataupun air yang mengandung satu atau lebih zat aktif yang dibutuhkan untuk penggunaan pada mata. **(Codex, hal 161)**

Pembuatan larutan obat mata membutuhkan perhatian khusus dalam hal toksisitas bahan obat, nilai isotonisitas, pendaparan, sterilisasi, bahan pengental, pengawet (dan jika perlu pemilihan pengawet), dan kemasan yang tepat. **(FI V, hal 48)**

#### **Syarat Sediaan Tetes Mata**

- a. Steril
- b. Isotonis dengan air mata.  
Isotonis = 0,9% b/v NaCl, jika tidak mungkin dibuat isotonis (0,9% b/v NaCl) maka mata masih dapat mentoleransi larutan dengan rentang tonisitas = 0,6 – 2,0% b/v NaCl **(FI V hal 48)** atau 0,7 – 1,5 % b/v **(Codex hal 163)**
- c. Bila memungkinkan, isohidris dengan pH air mata  
Jika tidak mungkin dibuat isohidris, maka sediaan masih dapat dibuat dalam rentang pH dengan sedikit ketidaknyamanan menggunakan dapar tertentu.  
pH air mata = 7,4 dengan rentang pH sediaan 3,5-8,5 **(FI V, hal 48)**  
pH air mata = 7,2 dengan rentang pH sediaan 3,5-10,5 **(Codex, hal 163)**
- d. Bebas partikel asing **(FI V, hal 48)**
- e. Jernih dan bebas partikulat **(Ansel edisi 9, 540)**
- f. Untuk suspensi, obat harus dalam bentuk termikronisasi agar tidak menimbulkan iritasi dan atau goresan pada kornea **(FI V, hal 49)**.

a) **Pengawet**

- Larutan obat mata yang dikemas dalam wadah takaran ganda harus mengandung pengawet, untuk mencegah pertumbuhan atau memusnahkan bakteri yang mungkin masuk pada waktu wadah dibuka saat digunakan. **(FI V, hal 49)**
- Untuk penggunaan pada pembedahan, tidak boleh mengandung pengawet antimikroba karena dapat menimbulkan iritasi pada jaringan mata **(FI V, hal 49)** dan disimpan dalam wadah pemakaian tunggal **(Ansel edisi 9, hal 533)**

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%* dan tertinggi setara dengan larutan *natrium klorida P 2,0%* tanpa gangguan nyata **(FI V, hal 48)**.
- Beberapa larutan obat mata perlu hipertonis 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 cepat terjadi sehingga rasa perih akibat hipertonisitas hanya sementara. **(FI V, hal 48)**

c) **Pendaparan**

- Salah satu maksud 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 **(FI V, hal 48)**
- Air mata normal memiliki pH lebih kurang 7,4 dan mempunyai kapasitas dapar tertentu. Penggunaan obat mata merangsang pengeluaran air mata dan penetralan cepat setiap kelebihan ion hidrogen atau ion hidroksil dalam kapasitas pendaparan air mata **(FI V, hal 48)**
- Dalam beberapa hal, pH dapat berkisar antara 3,5 dan 8,5 **(FI V, hal 48)**. Mata lebih dapat mentoleransi pH basa daripada pH asam **(Ansel edisi 9, 537)**. pH stabilitas (pH zat aktif) lebih diutamakan untuk menjamin stabilitas sediaan.
- Beberapa obat, seperti pilokarpin hidroklorida dan epinefrin bitartrat, lebih asam sehingga melebihi kapasitas dapar air mata **(FI V, hal 48)**
- Secara ideal larutan obat mata mempunyai pH dan isotonisitas yang sama dengan air mata. Hal ini tidak selalu dapat dilakukan karena pada pH 7,4 banyak obat yang tidak cukup larut dalam air. Sebagian besar garam alkaloid mengendap sebagai alkaloid bebas pada pH ini. Selain itu banyak obat tidak stabil secara kimia pada pH mendekati 7,4. Ketidakstabilan ini lebih nyata pada suhu tinggi yang digunakan pada sterilisasi dengan pemanasan. Oleh karena itu, sistem dapar harus dipilih sedekat mungkin dengan pH fisiologis mata yaitu 7,4 dan tidak menyebabkan pengendapan obat atau mempercepat kerusakan obat **(FI V, hal 48)**.

- Pembuatan obat mata dengan sistem dapar mendekati pH fisiologis mata dapat dilakukan dengan mencampurkan secara aseptik larutan obat steril dengan larutan dapar steril. Walaupun demikian, perlu diperhatikan mengenai kemungkinan berkurangnya kestabilan obat pada pH yang lebih tinggi, pencapaian dan pemeliharaan sterilitas selama proses pembuatan (**FI V, hal 48**).
- Berbagai obat, bila didapar pada pH yang dapat digunakan secara terapeutik, tidak akan stabil dalam larutan untuk jangka waktu yang lama. Sediaan ini dibeku-keringkan (*freeze drying*) dan direkonstitusikan segera sebelum digunakan (misalnya asetilkolin klorida untuk larutan obat mata). (**FI V, hal 48-49**)
- Tujuan penambahan dapar: rasa nyaman pada mata, meningkatkan stabilitas obat dan meningkatkan stabilitas obat (**Ansel 9<sup>th</sup>, hal 536**).
- Dapar yang ditambahkan mempunyai **kapasitas dapar yang rendah** (membantu pelepasan obat dari sediaan), tetapi **masih efektif** menunjang stabilitas zat aktif dalam sediaan.

d) **Sterilisasi**

- Pada larutan yang digunakan untuk mata yang luka, sterilitas adalah yang paling penting. Metode untuk mencapai sterilitas terutama ditentukan oleh sifat sediaan tersebut (seperti yang tertera pada *Sterilisasi dan Jaminan Sterilitas Bahan Kompendia <1371>*). (**FI V, hal 49**)
- Jika memungkinkan, penyaringan dengan penyaring membran steril secara aseptik merupakan metode yang lebih baik. Jika dapat ditunjukkan bahwa pemanasan tidak mempengaruhi stabilitas sediaan, sterilisasi obat dalam wadah akhir dengan autoklaf juga merupakan metode yang baik. (**FI V, hal 49**)
- Pendaparan obat tertentu disekitar pH fisiologis mata, dapat menyebabkan obat tidak stabil pada suhu tinggi. (**FI V hal 49**)
- Penyaringan menggunakan penyaringan bakteri adalah suatu cara yang baik untuk menghindari pemanasan, namun perlu perhatian khusus dalam pemilihan, perakitan dan penggunaan alat-alat. Sedapat mungkin gunakan penyaring steril sekali pakai. (**FI V, hal 49**)
- Sterilisasi dapat dilakukan dengan menggunakan autoklaf 121°C (250°F) selama 15 menit bila stabil. Jika sediaan tidak stabil terhadap panas dapat digunakan filtrasi untruk metode sterilisasinya (**Ansel 9<sup>th</sup> hal 533**)

e) **Pengental**

- Metilselulosa khusus untuk sediaan farmasi (misal 1% bila kekentalan 25 cP atau 0,25% bila kekentalan 4000 cP) atau bahan pengental lain yang sesuai seperti hidroksiopropil metilselulose (HPC) atau kadang-kadang polivinil alkohol (PVA) dapat ditambahkan untuk **meningkatkan kekentalan sehingga obat lebih lama kontak dengan jaringan**. Larutan obat mata yang dikentalkan harus bebas dari partikel yang dapat terlihat. (**FI V, hal 49 dan Ansel, hal 540**)

- Waktu retensi larutan obat mata pada permukaan mata pendek, sehingga jumlah obat yang diabsorpsi biasanya hanya sebagian kecil dari jumlah yang di administrasikan (**Ansel edisi 9, hal 532**).
- Viskositas optimal untuk larutan obat mata adalah sebesar 15-25 cP (**Ansel 9<sup>th</sup>, hal 540**)
- Adanya air mata dapat mempersingkat waktu kontak antara zat aktif dengan mata. Peningkat viskositas dimaksudkan untuk meningkatkan waktu kontak sediaan dengan kornea mata.
- Volume normal air mata dalam *culde-sac* mata manusia sekitar 7 – 8  $\mu$ L. Mata yang tidak berkedip dapat mengakomodasi cairan maksimum sekitar 30  $\mu$ L, tetapi ketika berkedip hanya dapat menampung sekitar 10  $\mu$ L (**Ansel edisi 9, hal 531**).
- Konsentrasi zat aktif berpengaruh pada penetrasi zat aktif yang mengikuti mekanisme absorpsi dengan cara difusi pasif.

## **SALEP MATA**

Sediaan semisolida 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 semisolida 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 semisolida yang tidak steril dapat memperarah luka. Kemampuan membuat sediaan obat steril dalam bentuk semisolida penting dimiliki karena merupakan salah satu bentuk sediaan yang diproduksi industri farmasi untuk pengobatan pada mata atau luka terbuka.

# PRAKTIKUM 7

## PEMBUATAN SEDIAAN TELINGA

Larutan otik adalah larutan yang mengandung air atau gliserin atau pelarut lain dan bahan pendispersi, untuk penggunaan dalam telinga luar misalnya Larutan Otik Benzokain dan Antipirin, Larutan Otik Neomisin dan Polimiksin B Sulfat dan Larutan Otik Hidrokortison. Tetes telinga adalah larutan, emulsi atau suspensi dalam air, dilarutkan dalam etanol, gliserin, propilenglikol, atau pembawa lain yang cocok.

Sediaan obat untuk telinga biasanya mengandung 1 atau lebih zat aktif dalam pembawa yang sesuai dan mengandung eksipien meliputi pengisotonis, peningkat viskositas, *adjust* pH, peningkat kelarutan zat aktif, *stabilizer* sediaan, atau pengawet. Zat tambahan ini tidak mempengaruhi efek farmakologi dari zat aktif dalam sediaan atau menyebabkan toksik dan iritasi lokal. Sediaan yang ditujukan untuk telinga yang terluka, khususnya pada gendang telinga berlubang, atau sebelum operasi steril harus bebas dari pengawet antimikroba dan disediakan dalam wadah dosis tunggal. Sediaan larutan tetes telinga dalam wadah multi-dose mengandung antimikroba dan konsentrasi yang sesuai, kecuali dalam sediaan larutan sudah mengandung komponen antimikroba yang adekuat berasal dari zat aktif . (*BP 2009 volume III, General Monograph: Ear Preparation hal 3, BP 2013 volume III, General Monograph: Ear Preparation*)

Sediaan diberikan dalam wadah multi-dose atau dosis tunggal, disediakan, jika perlu, dengan perangkat administrasi yang cocok yang dapat dirancang untuk menghindari kontaminan. Untuk sediaan tetes telinga, biasanya disimpan dalam wadah dosis ganda. (*BP 2009 volume III, General Monograph: Ear Preparation hal 3, BP 2013 volume III, General Monograph: Ear Preparation*).

Pada sediaan emulsi tetes telinga mungkin terjadi pemisahan fase, namun mudah di redispersi dengan pengocokan. Sediaan suspensi mungkin memperlihatkan sedimentasi tetapi mudah didispersikan dengan pengocokan untuk menghantarkan dosis yang tepat (*BP 2009 volume III, General Monograph: Ear Preparation hal 3, BP 2013 volume III, General Monograph: Ear Preparation*)

# PRAKTIKUM 8

## PEMBUATAN SEDIAAN HIDUNG

Tetes hidung dan semprotan nasal cair merupakan larutan, emulsi atau suspensi yang ditujukan untuk pemberian berangsur-angsur atau penyemprotan ke rongga hidung. Emulsi dapat menunjukkan bukti pemisahan fasa, tetapi mudah didispersikan kembali dengan pengocokan. Suspensi mungkin menunjukkan sedimen, yang mudah terdispersi saat dikocok untuk memastikan suspensi yang cukup stabil sehingga memungkinkan dosis yang tepat diberikan. Tetes hidung biasanya diberikan dalam wadah multidosis yang dilengkapi dengan aplikator yang sesuai. Semprotan nasal cair disediakan dalam kemasan dengan alat *atomising* atau dalam wadah bertekanan yang dilengkapi dengan adaptor yang sesuai dan dengan atau tanpa katup dosis *metering (metering dose valve)*, yang sesuai dengan persyaratan monografi pada sediaan farmasi bertekanan (*pressured pharmaceutical preparations*). Hal-hal yang perlu menjadi perhatian yakni :

### 1. Kelarutan

Data kelarutan membantu menentukan jenis sediaan yang dibuat, jenis zat aktif yang dipilih, dan tonisitas larutan (jika pembawanya air).

### 2. pH stabilita

Beberapa zat aktif akan terurai pada pH larutan sediaan tertentu, sehingga pH larutan diatur sampai mencapai pH stabilita zat aktif. pH stabilita adalah pH dimana kecepatan penguraian zat aktif terjadi paling minimal sehingga diharapkan didapat efek farmakologi yang optimal dengan efek samping seminimal mungkin. pH stabilita dicapai dengan menambahkan asam encer seperti HCl encer atau asam bikarbonat, atau basa lemah dan dapar isotonis seperti fosfat, sitrat, dan lain-lain.

### 3. Stabilitas zat aktif

Data ini membantu menentukan jenis sediaan, jenis bahan pembawa, metoda sterilisasi atau cara pembuatan. Zat aktif terurai karena beberapa faktor, diantaranya seperti oksigen (oksidasi), air (hidrolisis), suhu (degradasi), karbondioksida (turunnya pH larutan), cahaya (oksidasi), pelepasan alkali wadah (naiknya pH larutan), sesepora ion logam berat sebagai katalisator reaksi oksidasi. Jika zat aktif teroksidasi oleh oksigen, setelah air suling dididihkan dialiri gas nitrogen dan ke dalam larutan ditambahkan antioksidan. Jika zat aktif terurai oleh

air maka alternatifnya :

- dibuat dengan penambahan asam atau basa untuk mencapai pH stabilita atau dengan penambahan dapar. Sebaiknya jangka waktu penyimpanan lebih diperhatikan.
- Memilih jenis pelarut dengan polaritas lebih rendah daripada air
- Sediaan dibuat dalam bentuk kering

Perlu diperhatikan apakah zat aktif dapat terpengaruh akibat cahaya matahari. Sesepora ion logam berat diatasi dengan penambahan zat pengompleks. Jenis wadah pun harus diperhatikan.

#### 4. Tak tersatukannya zat aktif

Ditinjau secara kimia biasanya disebabkan oleh perbedaan pH stabilita, keasaman atau kebasaan. Jika perbedaan > dari 1 skala pH disarankan agar sediaan dibuat terpisah.

Secara fisika umumnya berupa campuran eutektik, kristalisasi kembali zat aktif dari larutan jenuhnya, perbedaan kelarutan (diatasi dengan mensuspensikan salah satu zat aktif ke dalam zat aktif lainnya dengan asumsi bahwa kombinasi keduanya memang dibutuhkan).

#### 5. Dosis

#### 6. Bahan pembantu (Eksiipien)

Kelarutan eksiipien disesuaikan dengan kelarutan zat aktif (misalkan zat aktif larut minyak maka dicari eksiipien yang juga larut minyak). pH eksiipien juga disesuaikan dengan pH stabilita zat aktif agar efek optimal.

KEUNTUNGAN	KERUGIAN
<ul style="list-style-type: none"><li>• Menghindari pemberian parenteral/<i>non invasive</i></li><li>• Absorpsi cepat, umumnya mencapai puncak dalam waktu 15-30 menit</li><li>• Aktivitas metabolik yang rendah, misal aktivitas metabolik peptida &amp; protein lebih rendah pada rute nasal dibanding pada rute oral (<b>Ansel 9<sup>th</sup> hal 551</b>)</li><li>• Permeabilitas yang nyata (<i>apparent permeability</i>) untuk beberapa peptida</li><li>• Menghindari <i>first pass effect</i> (metabolisme lintas pertama)</li><li>• Cara penggunaan mudah atau memiliki kepatuhan pasien yang baik</li><li>• Rute nasal merupakan rute alternatif saat GI tidak <i>feasible</i>, misal pada pasien yang mual atau muntah, sulit menelan</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Mucociliary clearance</i> sehingga mereduksi waktu retensi</li><li>• Waktu absorpsi sebentar karena waktu <i>clearance</i> yang cepat</li><li>• Kondisi lingkungan, infeksi, dan variasi subjek sangat mempengaruhi absorpsi, dapat menyebabkan absorpsi yang tidak konsisten.</li><li>• Metabolisme lokal pada hidung dan ketidak stabilan senyawa (khususnya senyawa peptida)</li><li>• Difusi obat terbatas karena adanya barrier mukus (<i>physical barrier</i>)</li><li>• Obat dengan BM tinggi sulit diabsorpsi</li></ul>

## PRAKTIKUM 9

### 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><math>\eta</math> = viskositas cairan  <math>B</math> = konstanta bola  <math>\rho_1</math> = bobot jenis bola  <math>\rho_2</math> = bobot jenis cairan  <math>t</math> = 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 : $\eta$ = viskositas cairan B = konstanta bola $\rho_1$ = bobot jenis bola $\rho_2$ = 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	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. (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.
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 didispersikan 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)

# PRAKTIKUM 10

## EVALUASI SEDIAAN SEMISOLIDA STERIL

### 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 spindel 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  $20\text{-}25^{\circ}\text{C}$  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)

## 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*, 2<sup>nd</sup> 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 12<sup>th</sup> Edition*. London: The Pharmaceutical Press. Halaman 101.
- Rowe, Raymond C., Sheskey, Paul J., Quinn, Marian E.. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients 6<sup>th</sup> Edition*. London: The Pharmaceutical Press. Halaman 637-639.
- Sweetman, Sean C., 2009. *Martindale 36<sup>th</sup> 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, 12<sup>th</sup>ed, 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.