

MODUL KULIAH

**TEKNOLOGI SEDIAAN CAIR DAN SEMISOLID:
BAGIAN SISTEM DISPERSI KASAR**

OLEH:

SYOFYAN



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG, 2019**



LEMBARAN KERJA MAHASISWA (LKM)

MATA KULIAH FARMASETIKA SEDIAAN CAIR

PROGRAM STUDI PROFESI APOTEKER
FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS ANDALAS

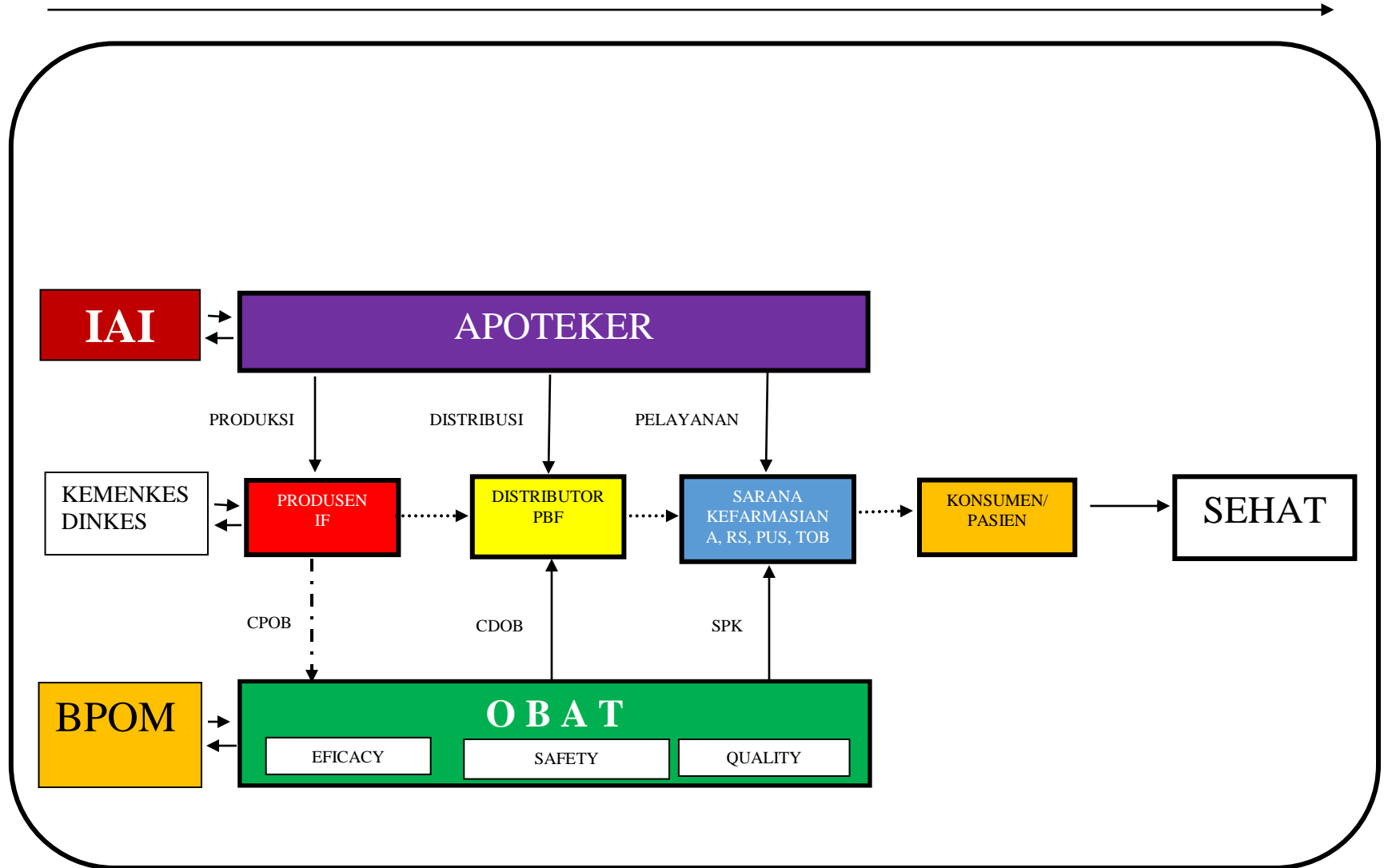
DOSEN: Dr. SYOFYAN, M.Farm, Apt

A. IDENTITAS PRIBADI

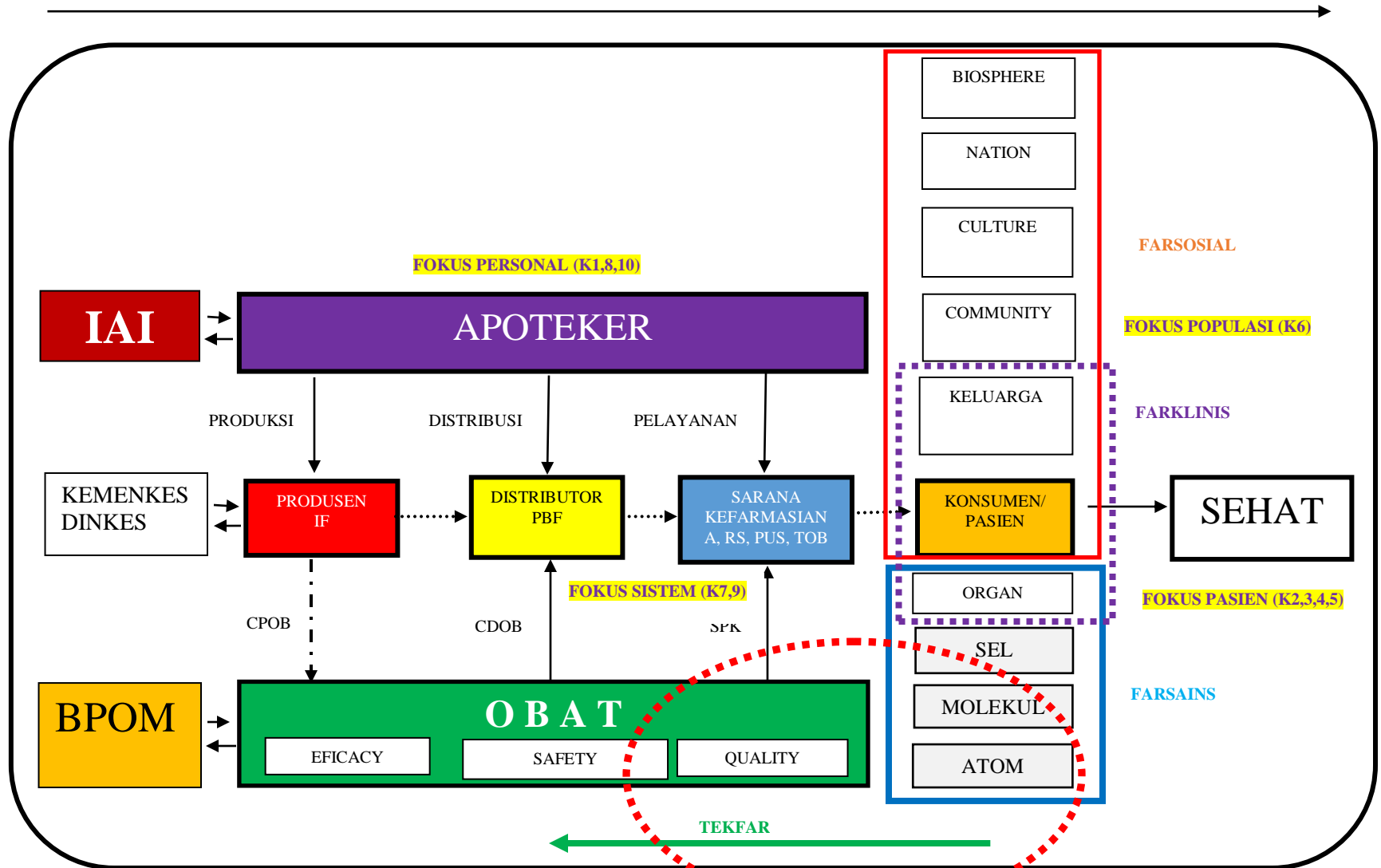
Nama		Kelas	
No. BP		Kelompok	

B. UMUM

Pertemuan Ke	
Hari/Tanggal	
Topik	Pengantar Dispersi Kasar



Gambar 1 Praktek Kefarmasian menurut UU Kesehatan No. 36/2009 dan PP No.51/2009



Gambar 2 Praktek Kefarmasian dan Konsep Pendidikan Kefarmasian

Komposisi Suspensi Yang beredar

Nama zat aktif	Komposisi
Antasida	
Pyrantel	
Kloramfenikol	
Ibuprofen	
Amoksisilin	
Kalamín	

Alasan pembuatan bentuk sediaan suspensi

Nama zat aktif	Kelarutan dalam air	Stabilitas dalam air	Kerja obat	Alasan dibuat suspensi
Antasida				
Pyrantel				
Kloramfenikol				
Ibuprofen				
Amoksisilin				
Kalamin				

BEDA SEDIAAN LARUTAN DAN SUSPENSI

Uraian	Larutan	Suspensi
Ukuran zat aktif		
Tampilan jernih/keruh?		
Volume botol (kecil/lebih besar?)		
Kekentalan		
Fase farmasetika yang dilalui		
Kecepatan sampai di darah		
Kerja obat lokal/sistemik?		
Penandaan khusus di label		
Jenis sediaan (sirop biasa/sirop kering)		
Sifat homogenitas dosis penggunaan		
Kode bentuk sediaan		
Stabilitas		

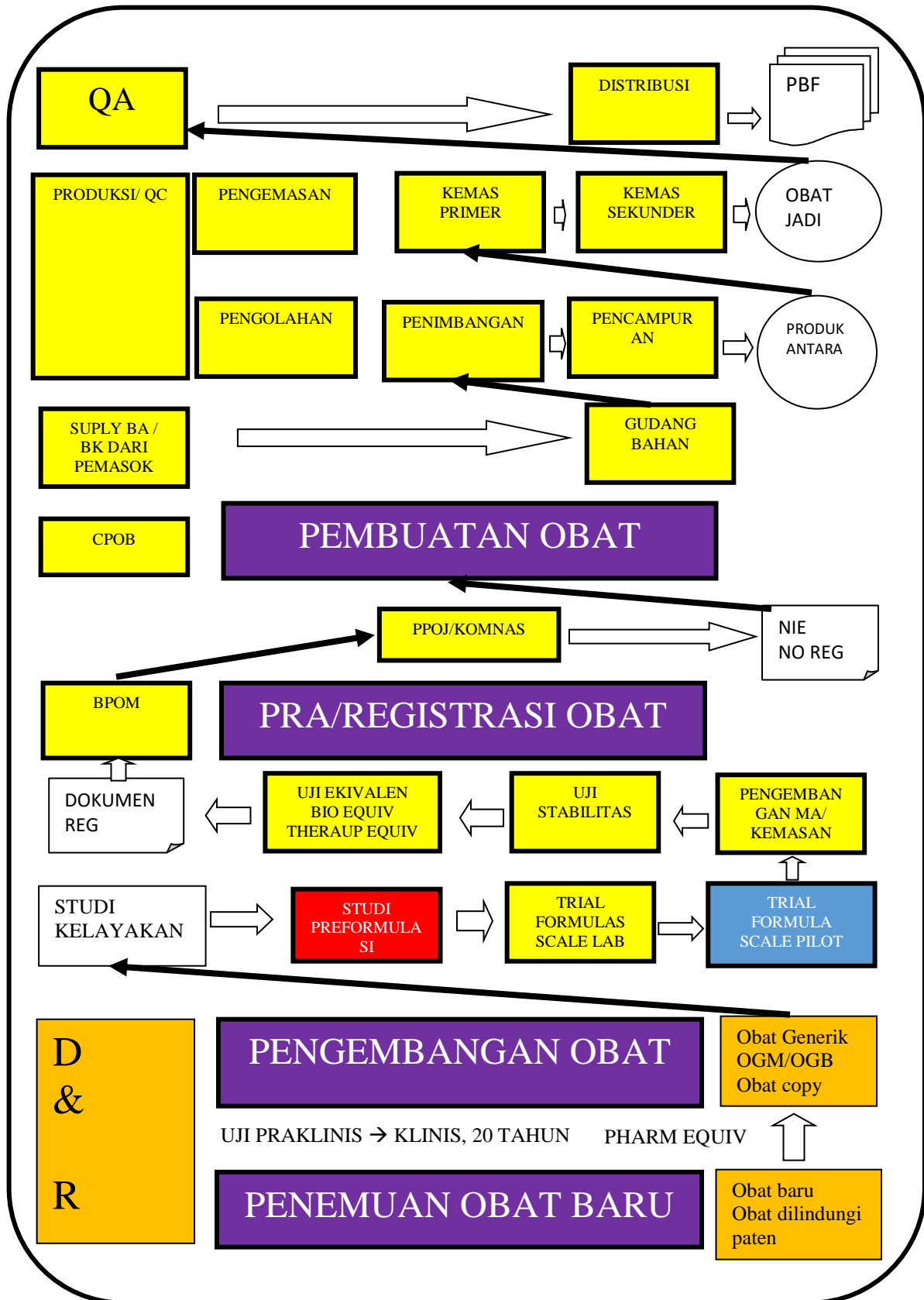
KEUNTUNGAN BENTUK SUSPENSI

Dampak	Penjelasan
DARI SIFAT ZAT AKTIF YANG TIDAK LARUT	
Stabilitas kimia	
Rasa obat	
Kerja obat	
Jika diberikan i.m.	
DARI BENTUK SEDIAAN BERUPA CAIRAN	
BA dibandingkan sediaan padat	
Pasien	

KELEMAHAN BENTUK SUSPENSI

Dampak	Penjelasan
Stabilitas FISIKA	
Dosis pemakaian	

TAHAP PENEMUAN OBAT S/D PEMBUATAN OBAT



Gambar 3 Tahap Penemuan s.d Pembuatan Obat

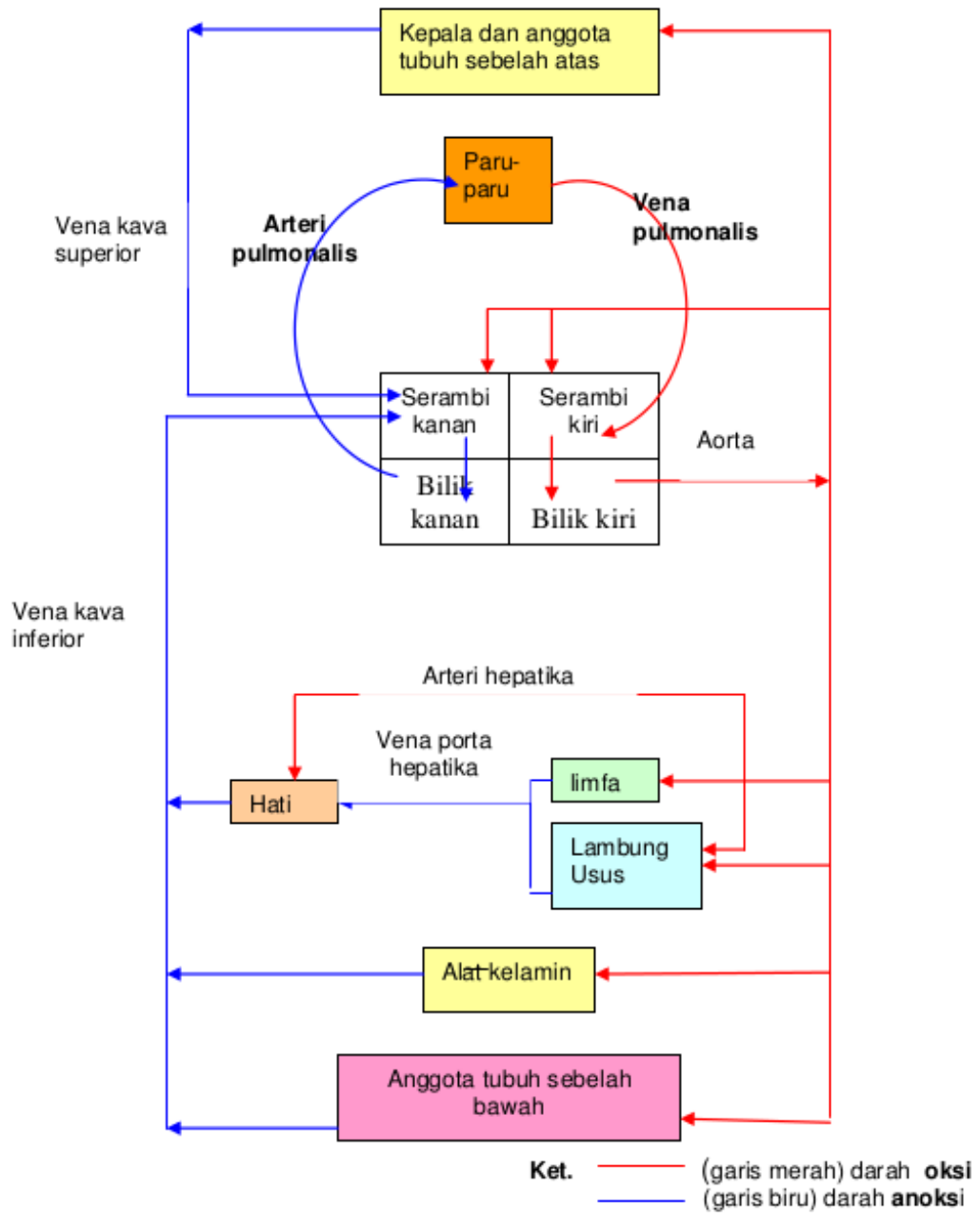
SYARAT DOBAT COPY (OBAT GENERIK) →
 PHARMACEUTICAL EQUIVALENT DENGAN INOVATOR
 CONTOH SUSPENSI INOVATOR:

Parameter yang harus Equirivalen	SEDIAAN INOVATOR	SEDIAAN COPY

PHARMACEUTICAL EQUIVALENT → BIOEQUIVALENT → THERAPEUTICAL EQUIVALENT
 4 PARAMETER POKOK PADA UJI BIO EQUIVALENT

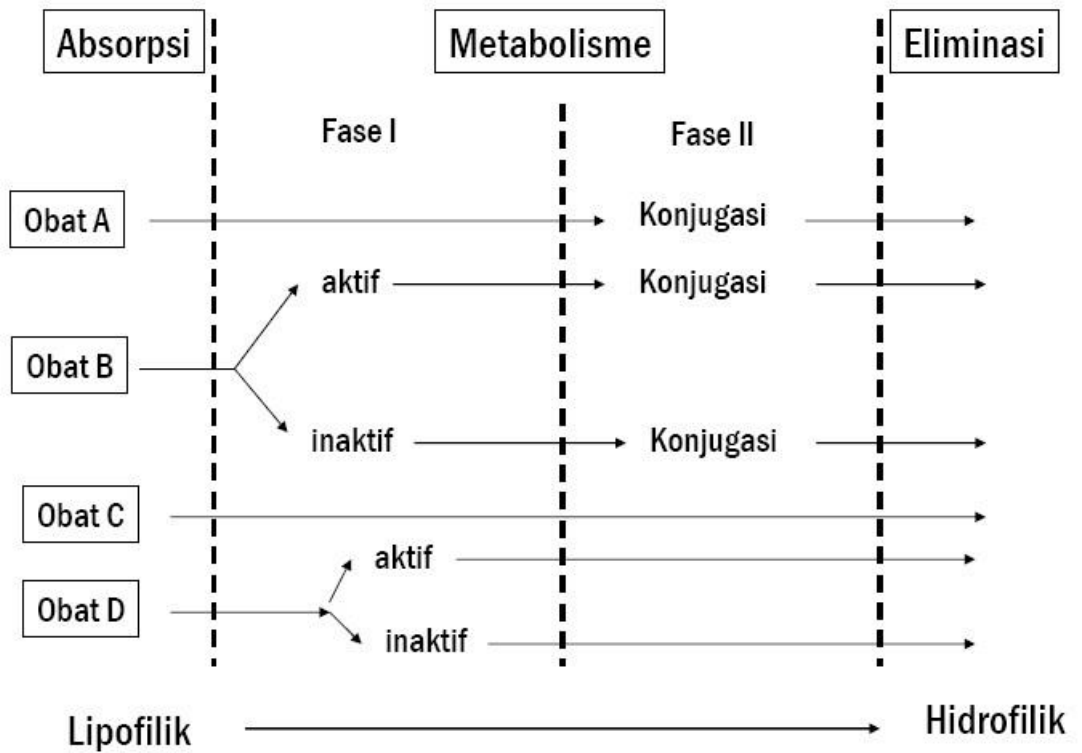
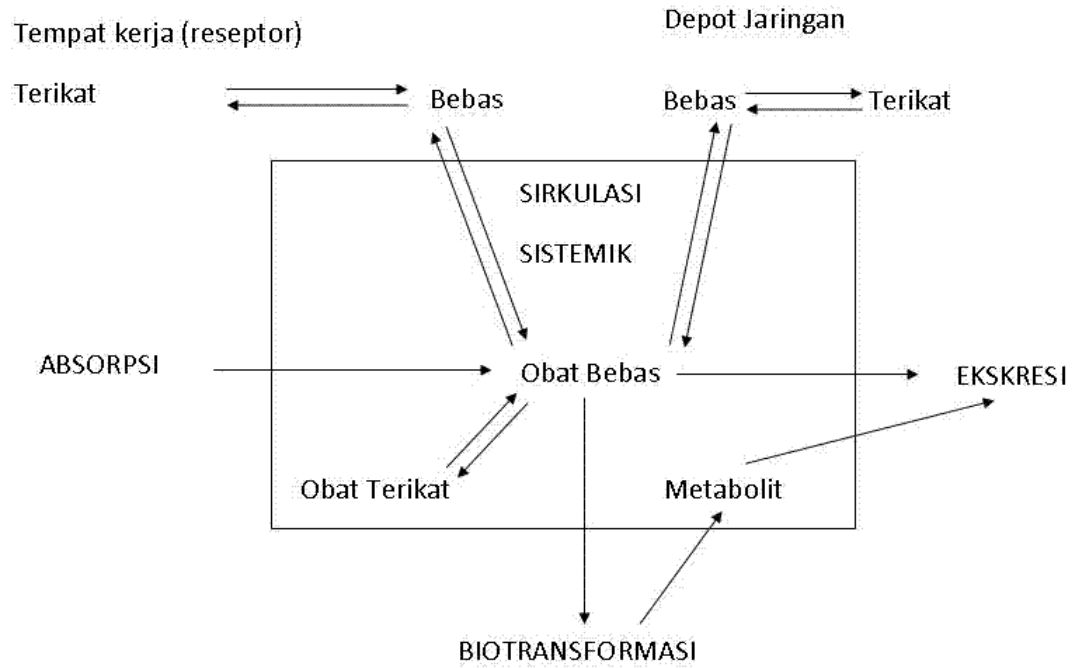
Parameter yang harus Equirivalen	Penjelasan

PERTIMBANGAN FARMAKOKINETIK



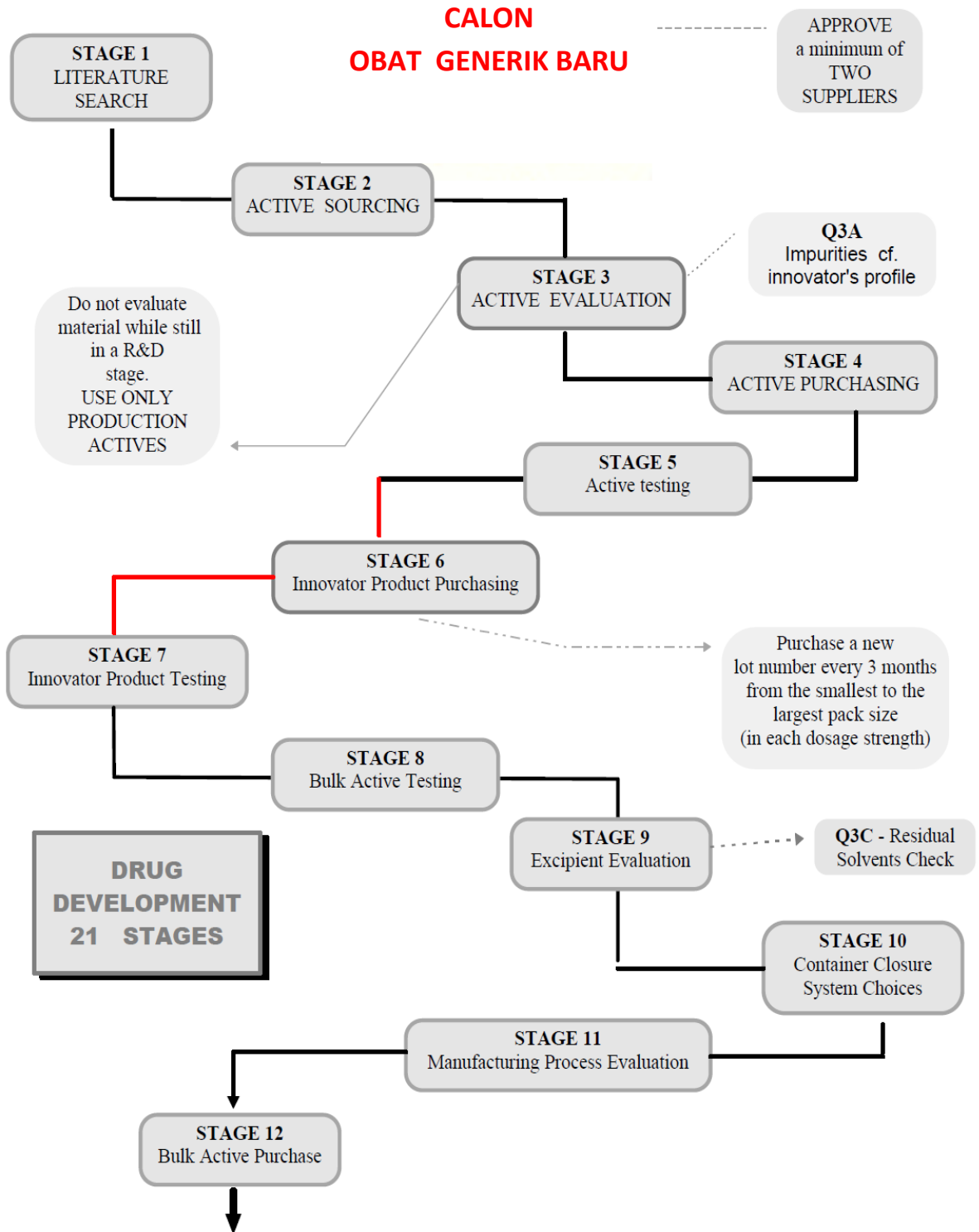
Gambar: SISTEM PEREDARAN DARAH

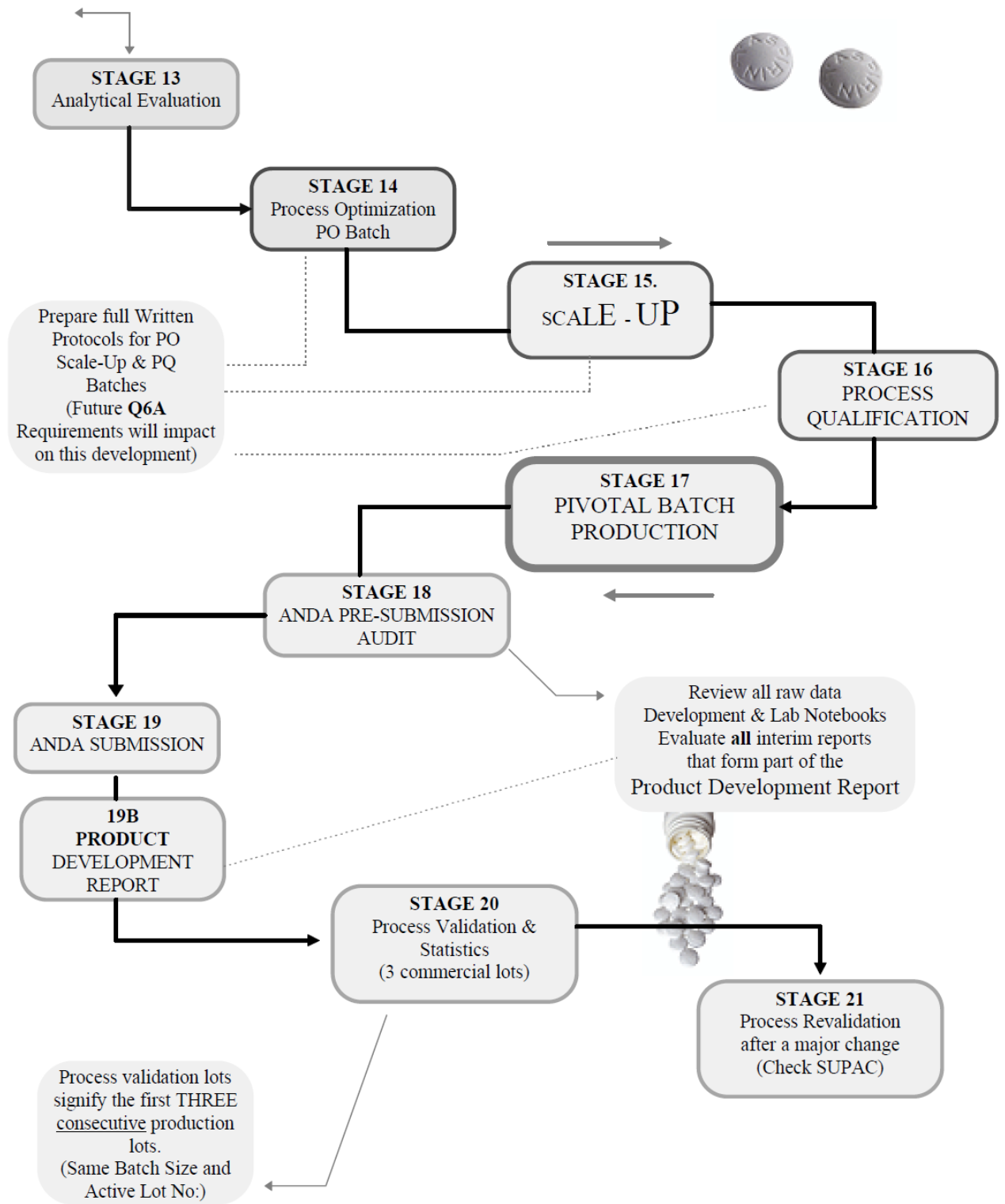
SKEMA KINETIIKA OBAT



TAHAP PENGEMBANGAN OBAT BARU

CALON OBAT GENERIK BARU





Tabel kondisi uji STABILITAS

ZONE	TYPE OF CLIMATE	MAJOR COUNTRIES	TEMPERATURE	RH
Zone I	Temperate zone	Canada, USA, Northern Europe	21 ⁰ C	45%
Zone II	Mediterranean / subtropical zone	Southern Europe, Japan, China	25 ⁰ C	60%
Zone III	Hot dry zone	India, Iraq	30 ⁰ C	35%
Zone IVa	Hot humid / tropical zone	Egypt, Kuwait, Iran	30 ⁰ C	70%
Zone IVb	Hot / higher humidity	Brazil, Ghana	30 ⁰ C	75%

Indonesia termasuk dalam Zona

JENIS SUSPENSİ MENURUT FI V HAL

Jenis	Penjelasan dan Contoh

2 CARA PENULISAN SUSPENSİ MENURUT FI V HAL

Cara penulisan	Contoh

AMOKSISILIN UNTUK SUSPENSI ORAL
Amoxicillin for Oral Suspension

Amoksisilin untuk Suspensi Oral mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ dari jumlah yang tertera pada etiket. Mengandung satu atau lebih dapar, pewarna, pengaroma, pengawet, penstabil, pemanis dan pensuspensi yang sesuai.

Baku pembanding *Amoksisilin BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan.

Identifikasi Buat larutan yang mengandung setara 4 mg amoksisilin dengan penambahan asam klorida 0,1 N pada sejumlah amoksisilin untuk suspensi oral. Biarkan larutan selama 5 menit sebelum digunakan: larutan memenuhi uji *Identifikasi* seperti tertera pada *Kapsul Amoksisilin*.

pH <1071> Antara 5,0 dan 7,5; dalam suspensi yang disiapkan seperti pada etiket.

Air <1031> *Metode I* Tidak lebih dari 3,0%.

Keseragaman sediaan <911> Untuk padatan yang dikemas dalam wadah satuan tunggal: memenuhi syarat.

Volume terpindahkan <1261> Memenuhi syarat.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer, Fase gerak, Larutan baku dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Amoksisilin*.

Larutan uji Encerkan secara kuantitatif dan bertahap sejumlah volume seperti tertera pada etiket, dicampur segar dan bebas gelembung udara, dalam *Pengencer* hingga diperoleh larutan yang mengandung 1 mg amoksisilin anhidrat per ml. Saring melalui penyaring 1 μ m atau porositas lebih halus dan gunakan filtrat sebagai *Larutan uji*. Gunakan larutan dalam waktu 6 jam.

Prosedur Lakukan menurut *Prosedur* tertera pada *Penetapan kadar dalam Amoksisilin*. Hitung jumlah dalam mg amoksisilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ dalam tiap ml suspensi oral yang dikonstitusi dengan rumus:

SUSPENSI ORAL IBUPROFEN
Ibuprofen Oral Suspension

Suspensi Oral Ibuprofen mengandung Ibuprofen, $C_{13}H_{18}O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ibuprofen BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis C Ibuprofen BPFI*.

Identifikasi

A. Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi lapis tipis* <281>.

Fase gerak Buat campuran *n*-heksan *P*-butil asetat *P*-asetat asetat glasial *P* (17:3:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Ibuprofen BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 200 mg ibuprofen, masukkan ke dalam corong pisah yang berisi 10 ml *kloroform P* dan kocok selama 1 menit. Biarkan hingga lapisan memisah dan saring lapisan kloroform menggunakan penyaring yang mengandung lebih kurang 2 g *natrium sulfat anhidrat P*. [*Catatan Sisa larutan ini digunakan untuk uji identifikasi B.*]

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 μ l *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm yang telah diaktivasi dengan pemanasan pada suhu 105° selama 30 menit dan biarkan bercak mengering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan dengan aliran udara. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

B. Uapkan lebih kurang 20 tetes *Larutan uji* dan sisa dari *Larutan baku* pada *Identifikasi A*, hingga kering dengan aliran udara, tanpa pemanasan. Spektrum serapan infra merah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ibuprofen BPFI*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml dapar fosfat pH 7,2.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur: Lakukan penetapan jumlah $C_{13}H_{18}O_2$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

SIFAT OBAT YANG DIHARAPKAN

Uraian	Penjelasan
SIFAT UMUM OBAT	
Efficacy (Pasien)	
Safety (Pasien)	
Quality (Produk)	
SIFAT KHUSUS SUSPENSI YANG BAIK	
Ketika dikocok	
Setelah pengocokkan dihentikan	
Ketika dituang ke sendok takar	

KARAKTERISTIK SUSPENSI

Uraian	Penjelasan
Campuran	<ul style="list-style-type: none"> ○ Homogen ○ Heterogen
Berupa disperse	<ul style="list-style-type: none"> ○ Molekuler ○ Koloid ○ Kasar
Yang terdiri dari 2 fase	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fase padat yang terdispersi (fase diskontinyu) 2. ...
Sifat fase padat tersebut jika dibiarkan akan terjadi (a)	
Bentuk (a) yang terbentuk dengan ikatan (b)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Longgar ○ Kuat
Dengan sedikit pengocokkan diharapkan (a) akan segera	<ul style="list-style-type: none"> ○ Terlarut ○ Terdispersi
Adanya bentuk padatan HALUS yang terdispersi ini menyebabkan timbulnya sifat... pada sediaan suspense	<ol style="list-style-type: none"> 1. Flokulasi 2. ...

BEDA FLOKULASI DAN DEFLOKULASI

Uraian	FLOKULASI	DEFLOKULASI
Asal kata	Flokul, artinya: <ul style="list-style-type: none"> ○ Partikel halus ○ Gumpalan atau gabungan partikel 	Deflokul, artinya: <ul style="list-style-type: none"> ○ Partikel halus ○ Gumpalan
Laju mengendapnya	<ul style="list-style-type: none"> ○ Cepat ○ lambat 	<ul style="list-style-type: none"> ○ cepat ○ lambat
Terbentuk endapan	<ul style="list-style-type: none"> ○ longgar ○ kuat berupa <i>cake</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ○ longgar ○ kuat (<i>cake</i>)
Terbentuk cairan supernatant (a)	<ul style="list-style-type: none"> ○ jernih ○ keruh 	<ul style="list-style-type: none"> ○ jernih ○ keruh
Secara estetika, keadaan (a) ini	<ul style="list-style-type: none"> ○ menarik ○ tidak menarik 	<ul style="list-style-type: none"> ○ menarik ○ tidak menarik
Jlka didispersikan kembali	<ul style="list-style-type: none"> ○ mudah ○ sukar 	<ul style="list-style-type: none"> ○ mudah ○ sukar
Untuk memecah flokul, digunakan (b)	<ul style="list-style-type: none"> ○ flokulan ○ defluklan 	
Jenis dari (b)	<ol style="list-style-type: none"> 1. ... 2. ... 3. ... 	



LEMBARAN KERJA MAHASISWA (LKM)

MATA KULIAH FARMASETIKA SEDIAAN CAIR

PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI
FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS ANDALAS

DOSEN: Dr. SYOFYAN, M.Farm, Apt

C. IDENTITAS PRIBADI

Nama		Kelas	
No. BP		Kelompok	

D. UMUM

Pertemuan Ke	
Hari/Tanggal	
Topik	Formulasi Suspensi

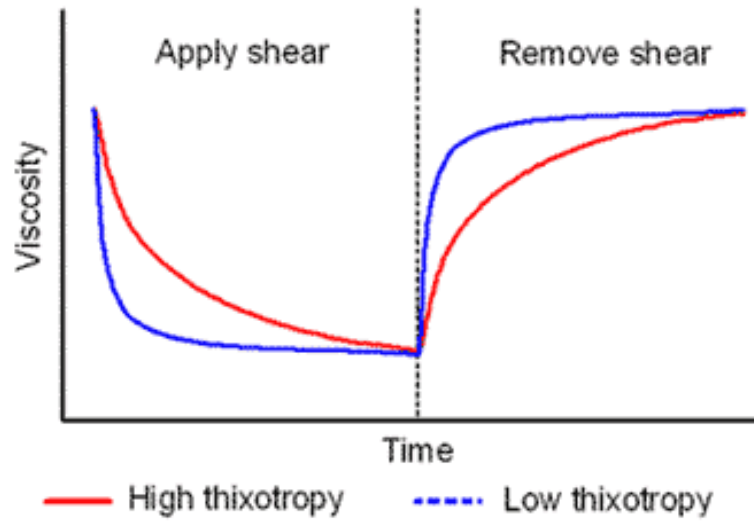
TEORI TERKAIT SUSPENSI

1. Pembuatan sediaan suspensi diawali dengan menggerus zat aktif sesuai ukuran yang ditetapkan. Penggerusan partikel berarti mengurangi ukuran partikel sehingga meningkatkan luas permukaan total dari partikel tersebut. Jelaskan secara matematis untuk membuktikan bahwa semakin kecil ukuran partikel semakin besar luas permukaan partikel tersebut

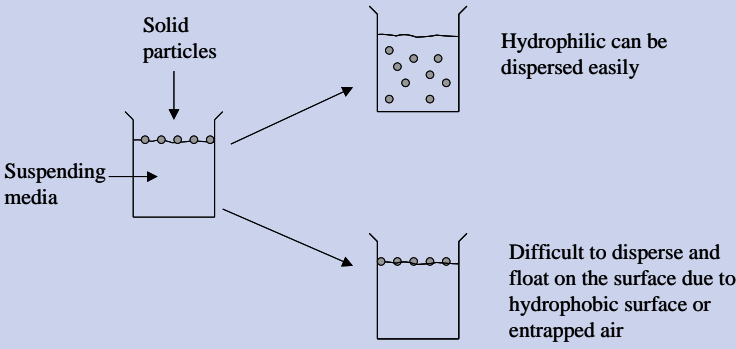
2. Peningkatan ukuran partikel menyebabkan energi bebas permukaan (EBP) yang dimiliki oleh partikel tersebut semakin besar. EBP yang besar inilah yang menyebabkan system menjadi tidak stabil secara termodinamika. Untuk itu, system cenderung menuju ke bentuk yang lebih stabil. Jelaskan bagaimana cara system untuk menuju ke keadaan yang stabil tersebut

3. Bagaimana pendapat saudara dengan terjadinya agregasi dari partikel suspensi dalam bentuk flokul atau cake? Bagaimana cara mengatasi fenomena ini untuk menghasilkan suspensi yang stabil, jika menggunakan persamaan $\Delta W = \gamma \Delta A$ dimana $W = \text{EBP}$, $\gamma = \text{tegangan antarmuka}$, $\Delta A = \text{luas permukaan}$

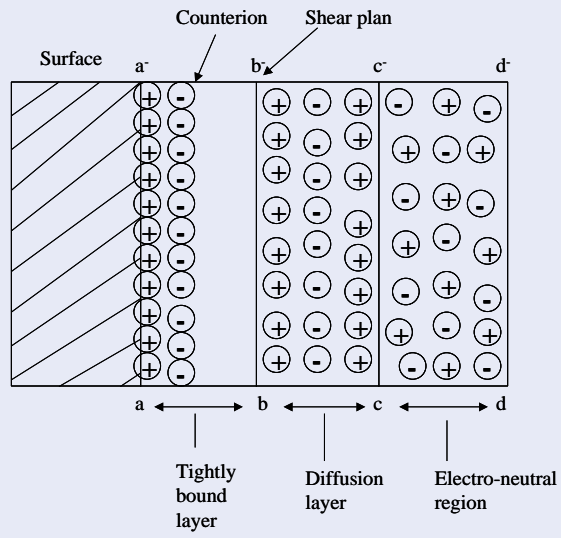
4. Sifat alir suspense yang baik mengikuti hukun thixotropik. Jelaskan makna dari kurva di bawah ini.



FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI KARAKTERISTIK SUSPENSI

Uraian	Penjelasan
Pertimbangan	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sifat padatan halus dalam medium cair 2. Adanya pengendapan dari padatan tersebut
Faktor yang sangat menentukan dalam formulasinya	<p>1. ...</p>  <p>The diagram shows a container with 'Suspending media' and 'Solid particles' being added. Two arrows point to different outcomes: the top one shows particles dispersed in the liquid, labeled 'Hydrophilic can be dispersed easily'; the bottom one shows particles floating on the surface, labeled 'Difficult to disperse and float on the surface due to hydrophobic surface or entrapped air'.</p>
	<p>2. ...</p> <p>Jlka terlalu besar, menyebabkan terjadi...</p> <p>Jlka terlalu kecil, menyebabkan terjadi....</p>
	<p>3. ..</p> $v = \frac{d^2 (p_1 - p_2) g}{18 \eta}$ <p>Faktor yang sangat menentukan untuk memperoleh laju pengendapan partikel yang kecil adalah...</p>

4. ...



5. Flokulasi dan Deflokulasi

PENYUSUNAN FORMULA SUSPENSI

Pertimbangan	Zat Tambahan	Contoh
Berdasarkan karakteristik Suspensi (stabilitas fisik)		
(1)		
(3)		
(4,5)		
Untuk meningkatkan stabilitas kimia		
Membantu meningkatkan kelarutan zat		

Meningkatkan penampilan (organoleptis)		

SUSPENSIBUPROFEN

Composition – Each 5 ml of the suspension contained 100 mg Ibuprofen

Volume of suspension – 60 ml (57 – 63 ml)

Appearance – Pink coloured viscous suspension

Odour – Pineapple flavoured

Viscosity – 610 – 680mPas

pH – 3.5 – 5.0

Assay – 95.0 – 105.0%

Storage conditions – Store below 30°C.

Batch size: 1000 liter

Formula:

MATERIALS	PROPOSED QUANTITY (g)
Sorbitol liquid 70%	500
Saccharin Sodium	0.03
Propylparaben	0.16
Methylparaben	1.84
Xanthan Gum	1.2
Colloidal Silicon dioxide	8.0
Propylene Glycol	110.0
Dimethylpolysiloxane emulsion 30%	1.0
Polysorbate 80	2.0
Ascorbic acid	0.1
Ibuprofen	20.0
Citric acid	20.0
Sodium citrate	26.8
Tartrazine (E102)	0.0060
Pineapple Flavour	2.0

Sebutkan fungsi dari masing-masing zat dari formula diatas

SUSPENSI ORAL IBUPROFEN

Ibuprofen Oral Suspension

Suspensi Oral Ibuprofen mengandung Ibuprofen, $C_{13}H_{18}O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ibuprofen BPF1*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis C Ibuprofen BPF1*.

Identifikasi

A. Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi lapis tipis <281>*.

Fase gerak Buat campuran *n*-heksan *P*-butil asetat *P*-asam asetat glasial *P* (17:3:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Ibuprofen BPF1*, larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 200 mg ibuprofen, masukkan ke dalam corong pisah yang berisi 10 ml *kloroform P* dan kocok selama 1 menit. Biarkan hingga lapisan memisah dan saring lapisan kloroform menggunakan penyaring yang mengandung lebih kurang 2 g *natrium sulfat anhidrat P*. [Catatan Sisa larutan ini digunakan untuk uji identifikasi B.]

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 μ l *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm yang telah diaktivasi dengan pemanasan pada suhu 105° selama 30 menit dan biarkan bercak mengering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan dengan aliran udara. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

B. Uapkan lebih kurang 20 tetes *Larutan uji* dan sisa dari *Larutan baku* pada *Identifikasi A*, hingga kering dengan aliran udara, tanpa pemanasan. Spektrum serapan infra merah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ibuprofen BPF1*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *dapar fosfat pH 7,2*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur: Lakukan penetapan jumlah $C_{13}H_{18}O_2$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak dan Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku internal Timbang sejumlah benzofenon, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ibuprofen BPF1*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,011 J mg per ml (J adalah jumlah ibuprofen dalam mg per ml yang tertera pada etiket). Pipet 10 ml larutan ini dan 10 ml *Larutan baku internal*, campur dan saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil. Gunakan filtrat.

Larutan uji Saring sejumlah alikuot dan campur 10 ml filtrat dengan 10 ml *Larutan baku internal*. Saring campuran melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil. Gunakan filtrat.

Prosedur Pipet 10 ml suspensi oral yang telah dikocok dengan baik, menggunakan siring yang dihubungkan dengan pipa telah ditara dengan saksama dan timbang saksama. [Catatan Pipa siring ditempatkan pada daerah antara permukaan *Media disolusi* dan bagian atas dayung berputar.] Masukkan suspensi oral tersebut ke dalam *Media disolusi*. Timbang kembali siring dan tetapkan bobot, W_U , dalam g suspensi oral yang dimasukkan ke dalam *Media disolusi*. Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase ibuprofen, $C_{13}H_{18}O_2$, terlarut menggunakan rumus:

$$90.000 \left(\frac{C}{L} \right) \left(\frac{D}{W_U} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Ibuprofen BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; *L* adalah jumlah ibuprofen yang tertera pada etiket dalam mg per ml; *D* adalah bobot jenis dalam g per ml suspensi oral yang ditetapkan seperti tertera pada *Bobot jenis* dalam *Penetapan kadar*; W_U adalah bobot suspensi oral dalam g yang ditambahkan dalam *Media disolusi*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak ibuprofen terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{13}H_{18}O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. Untuk suspensi oral dikemas dalam wadah dosis tunggal.

Volume berpindahkan <1261> Memenuhi syarat. Untuk suspensi oral dikemas dalam wadah dosis ganda.

pH <1071> Antara 3,6 dan 4,6.

Senyawa sejenis C ibuprofen Tidak lebih dari 0,25%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Pengencer, Larutan baku persediaan dan Larutan uji persediaan Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku persediaan senyawa sejenis C Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis C Ibuprofen BPF1*, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan baku Pipet 3 ml *Larutan baku persediaan senyawa sejenis C* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml yang kedua, tambahkan 18 ml *Pengencer* dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,22 µm. Larutan ini mengandung senyawa sejenis C ibuprofen lebih kurang 1,2 µg per ml.

Larutan uji Pipet 20 ml *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,22 µm.

Larutan kesesuaian sistem Pipet 1,5 ml *Larutan baku persediaan senyawa sejenis C* dan 9 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,22 µm. Larutan ini mengandung senyawa sejenis C ibuprofen dan ibuprofen berturut-turut lebih kurang 0,03 dan 0,4 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis C ibuprofen dan ibuprofen berturut-turut adalah lebih kurang 1,3 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak ibuprofen dan puncak senyawa sejenis C ibuprofen tidak kurang dari 1,5 dan faktor ikutan tidak lebih dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 35 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis C ibuprofen dalam suspensi oral, berdasarkan jumlah ibuprofen yang tertera pada etiket dengan rumus:

$$\left(\frac{12.500C}{DL} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Senyawa Sejenis C Ibuprofen BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; *D* adalah volume suspensi oral dalam ml yang digunakan dalam pembuatan *Larutan uji persediaan*; *L* adalah jumlah ibuprofen dalam mg per ml suspensi oral yang tertera

pada etiket; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis C ibuprofen dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Larutan asam fosfat 0,01 M Encerkan 0,7 ml asam fosfat P dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran *Larutan asam fosfat 0,01 M-asetonitril P* (63:37), saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P-air* (1:1).

Larutan baku internal Timbang sejumlah benzofenon, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 3,2 mg per ml.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Ibuprofen BPF1*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,2 mg per ml.

Larutan baku Pipet 20 ml *Larutan baku persediaan* dan 5 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda dan saring. *Larutan baku* ini mengandung lebih kurang 0,48 mg per ml ibuprofen.

Bobot jenis Timbang 50 ml suspensi oral yang telah dikocok dengan baik, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml yang telah ditara. Dari pengamatan bobot terhadap 50 ml suspensi oral, hitung bobot jenis dalam g per ml dari suspensi oral.

Larutan uji persediaan Timbang sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 60 mg ibuprofen dan masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Pipet 20 ml *Larutan uji persediaan* dan 5 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda dan saring. [Catatan Sisa *Larutan uji persediaan* digunakan untuk uji senyawa sejenis C ibuprofen.]

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif benzofenon dan ibuprofen berturut-turut adalah lebih kurang 0,9 dan 1,0; resolusi, R , antara puncak benzofenon dan puncak ibuprofen tidak kurang dari 1,5; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg per ml ibuprofen, $C_{13}H_{18}O_2$, dalam suspensi oral yang digunakan dengan rumus:

$$125C \left(\frac{D}{W_U} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Ibuprofen BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; D adalah bobot jenis dalam g per ml suspensi oral; W_U adalah bobot dalam g suspensi oral yang digunakan dalam *Larutan uji*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak ibuprofen dan benzofenon dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, simpan pada suhu ruang.

TABLET IBUPROFEN Ibuprofen Tablet

Tablet Ibuprofen mengandung Ibuprofen, $C_{13}H_{18}O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ibuprofen BPF1*; tidak boleh dikeringkan.

Identifikasi

A. Serbuk haluskan 1 tablet, tambahkan lebih kurang 5 ml *kloroform P* dan goyangkan. Saring dan uapkan filtrat dengan dialiri gas *nitrogen P* sampai kering. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ibuprofen BPF1*.

B. Waktu retensi relatif puncak utama terhadap baku internal dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *dapar fosfat pH 7,2*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 60 menit.

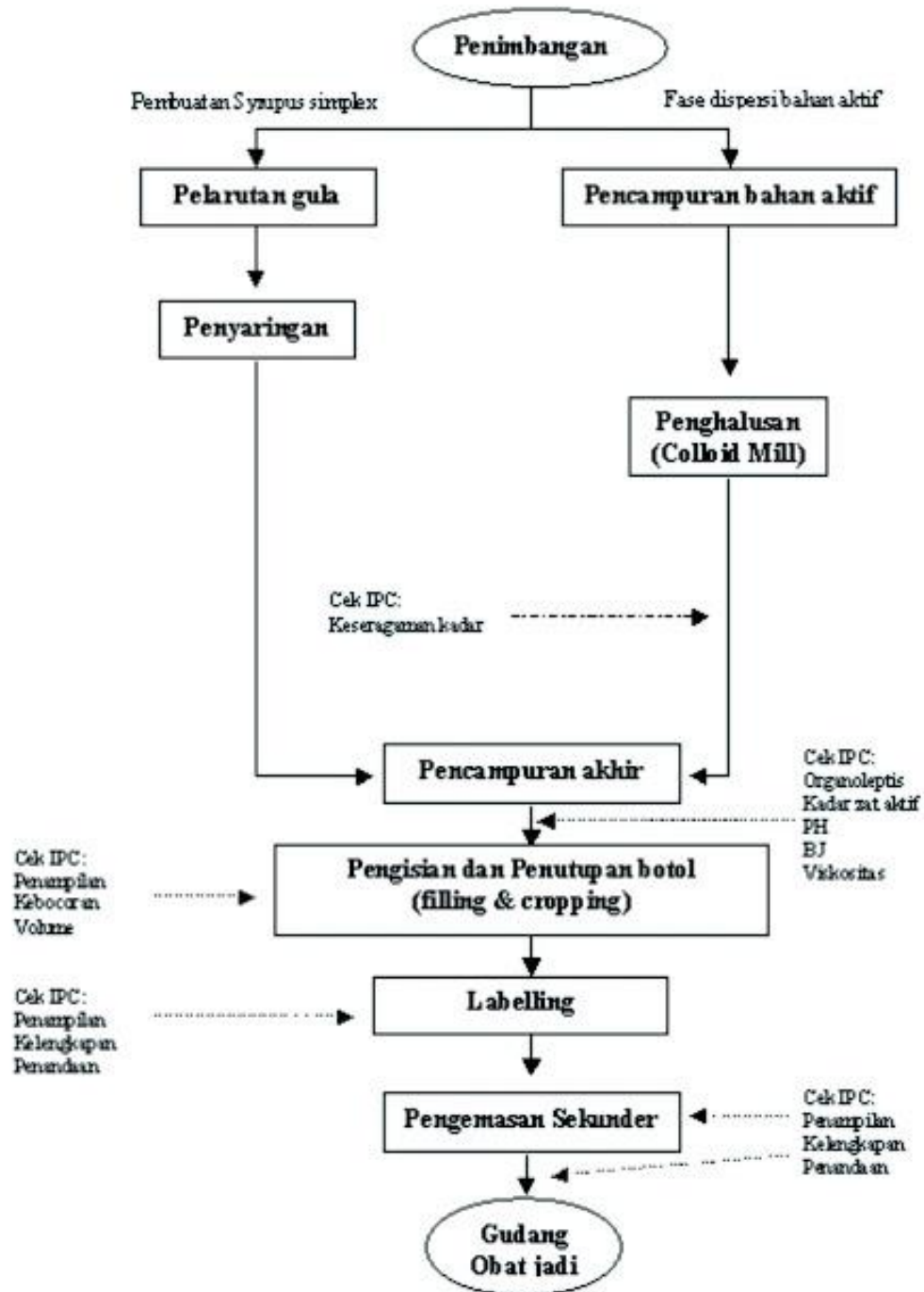
Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{13}H_{18}O_2$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Ibuprofen BPF1* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 221 nm. [Catatan Bila tablet dinyatakan bersalut gelatin, penetapan jumlah $C_{13}H_{18}O_2$ yang terlarut menggunakan serapan ultraviolet pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 266 nm, dikurangi dengan nilai serapan pada panjang gelombang 280 nm dan dibandingkan dengan larutan baku pada pengukuran yang sama.]

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{13}H_{18}O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

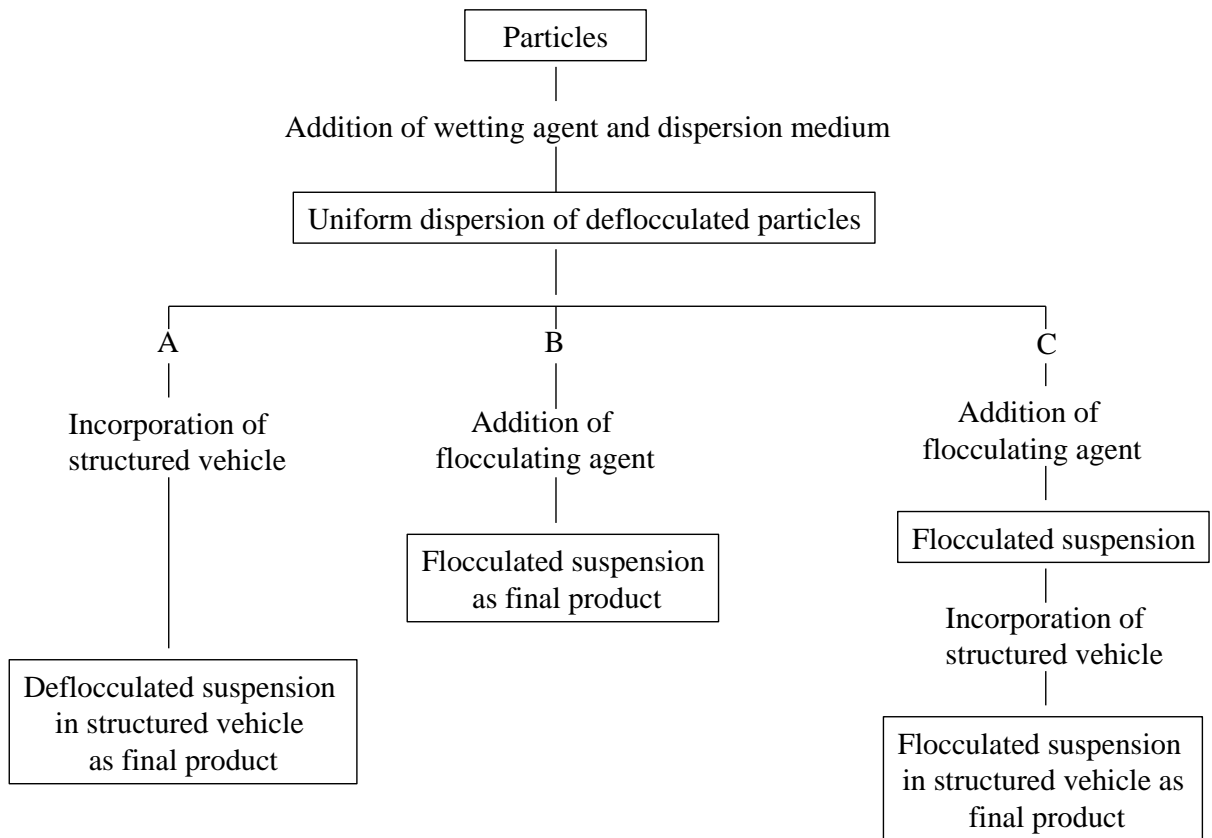
Air <1031> *Metode 1* Tidak lebih dari 5,0%; kecuali pada etiket dinyatakan tablet bersalut gelatin.

Alur Proses Pembuatan Suspensi



METODE PEMBUATAN

1. ...
2.
3. Kombinasi 1 dan 2



Mixing Procedure

About 300 litres of purified water was added to the process vessel. The sucrose and saccharin sodium are added under stirring. The parabens are dissolved with the ethanol 96% and the xanthan gum suspended in the alcoholic solution. This was added to the bulk preparation while stirring. The colloidal silicon dioxide was moistened with water and milled once through the colloid mill. This was added to the bulk preparation. The propylene glycol was added. The ibuprofen powder, polysorbate 80, dimethylpolysiloxane emulsion and about 60 litres of purified water are premixed together. The resultant mixture was milled in the colloid mill for about 20 minutes and added to the bulk preparation. The amaranth was dissolved and added to the bulk suspension. The pineapple flavour was added and the volume adjusted to 1000 litres with purified water. The product was logged for quality control analysis.

Dari uraian prosedur di atas, jelaskan:

1. Alat-alat yang digunakan
2. Jenis air yang digunakan
3. Prinsip dasar pembuatan suspensi



LEMBARAN KERJA MAHASISWA (LKM)

MATA KULIAH FARMASETIKA SEDIAAN CAIR

PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI
FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS ANDALAS

DOSEN: Dr. SYOFYAN, M.Farm, Apt

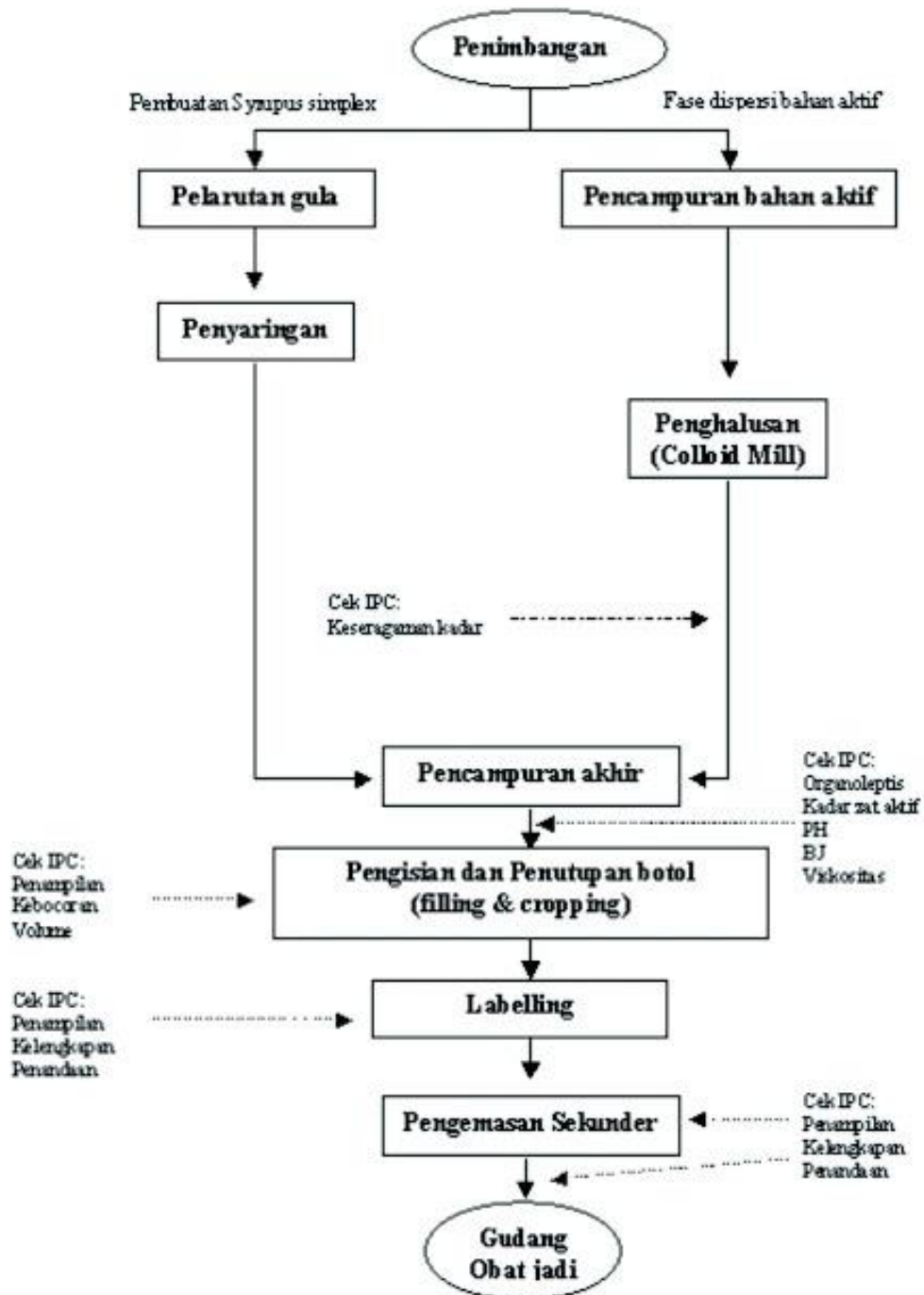
E. IDENTITAS PRIBADI

Nama		Kelas	
No. BP		Kelompok	

F. UMUM

Pertemuan Ke	
Hari/Tanggal	
Topik	Evaluasi Suspensi

Alur Proses Pembuatan Suspensi



menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan baku internal Timbang sejumlah valerofenon, larutkan dalam *Fase gerak* hingga kadar lebih kurang 0,35 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ibuprofen BPFI*, larutkan dalam *Larutan baku internal* hingga kadar lebih kurang 12 mg per ml.

Larutan baku senyawa sejenis C ibuprofen Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis C Ibuprofen BPFI*, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,6 mg per ml. Pipet 2 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 100-ml, encerkan dengan *Larutan baku internal* sampai tanda, larutan ini mengandung *Senyawa Sejenis C Ibuprofen BPFI* lebih kurang 0,012 mg per ml.

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 1200 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 100-ml, tambahkan *Larutan baku internal* sampai tanda.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 25 cm x 4,6 mm berisi bahan pengisi *L1*. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif baku internal dan *ibuprofen* berturut-turut adalah lebih kurang 1,4 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak analit dan puncak baku internal tidak kurang dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku senyawa sejenis C ibuprofen* dan rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif valerofenon dan senyawa sejenis *C ibuprofen* lebih kurang 1,0 dan 1,2; resolusi, *R*, antara puncak valerofenon dan senyawa sejenis *C ibuprofen* tidak kurang dari 2,5; faktor ikutan masing-masing puncak tidak lebih dari 2,5 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg *ibuprofen*, $C_{13}H_{18}O_2$, dalam zat yang digunakan dengan rumus:

$$100 C \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Ibuprofen BPFI* dalam mg per ml *Larutan baku*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak *ibuprofen* dan baku internal dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

SUSPENSI ORAL IBUPROFEN

Ibuprofen Oral Suspension

Suspensi Oral *Ibuprofen* mengandung *Ibuprofen*, $C_{13}H_{18}O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ibuprofen BPFI*; tidak boleh dikeringkan, simpan dalam wadah tertutup rapat. *Senyawa Sejenis C Ibuprofen BPFI*.

Identifikasi

A. Lakukan seperti tertera pada *Identifikasi secara Kromatografi lapis tipis <281>*.

Fase gerak Buat campuran *n-heksan P-butil asetat P-asam asetat glasial P* (17:3:1).

Larutan baku Timbang sejumlah *Ibuprofen BPFI*, larutkan dan encerkan dengan *kloroform P* hingga kadar lebih kurang 20 mg per ml.

Larutan uji Pipet sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 200 mg *ibuprofen*, masukkan ke dalam corong pisah yang berisi 10 ml *kloroform P* dan kocok selama 1 menit. Biarkan hingga lapisan memisah dan saring lapisan *kloroform* menggunakan penyaring yang mengandung lebih kurang 2 g *natrium sulfat anhidrat P*. [Catatan Sisa larutan ini digunakan untuk uji identifikasi B.]

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µl *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi silika gel setebal 0,25 mm yang telah diaktivasi dengan pemanasan pada suhu 105° selama 30 menit dan biarkan bercak mengering. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* dan biarkan merambat hingga tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat dan keringkan dengan aliran udara. Amati bercak di bawah cahaya ultraviolet 254 nm: harga R_f bercak utama dari *Larutan uji* sesuai dengan yang diperoleh dari *Larutan baku*.

B. Uapkan lebih kurang 20 tetes *Larutan uji* dan sisa dari *Larutan baku* pada *Identifikasi A*, hingga kering dengan aliran udara, tanpa pemanasan. Spektrum serapan infra merah residu yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ibuprofen BPFI*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *dapar fosfat pH 7,2*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur: Lakukan penetapan jumlah $C_{13}H_{18}O_2$ yang terlarut dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Fase gerak dan *Sistem kromatografi* Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku internal Timbang sejumlah benzofenon, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,3 mg per ml.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Ibuprofen BPF1*, larutkan dan encerkan dengan *Media disolusi* hingga kadar lebih kurang 0,011 J mg per ml (J adalah jumlah ibuprofen dalam mg per ml yang tertera pada etiket). Pipet 10 ml larutan ini dan 10 ml *Larutan baku internal*, campur dan saring melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil. Gunakan filtrat.

Larutan uji Saring sejumlah alikuot dan campur 10 ml filtrat dengan 10 ml *Larutan baku internal*. Saring campuran melalui penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih kecil. Gunakan filtrat.

Prosedur Pipet 10 ml suspensi oral yang telah dikocok dengan baik, menggunakan siring yang dihubungkan dengan pipa telah ditara dengan saksama dan timbang saksama. [Catatan Pipa siring ditempatkan pada daerah antara permukaan *Media disolusi* dan bagian atas dayung berputar.] Masukkan suspensi oral tersebut ke dalam *Media disolusi*. Timbang kembali siring dan tetapkan bobot, W_U , dalam g suspensi oral yang dimasukkan ke dalam *Media disolusi*. Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase ibuprofen, $C_{13}H_{18}O_2$, terlarut menggunakan rumus:

$$90.000 \left(\frac{C}{L} \right) \left(\frac{D}{W_U} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Ibuprofen BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; *L* adalah jumlah ibuprofen yang tertera pada etiket dalam mg per ml; *D* adalah bobot jenis dalam g per ml suspensi oral yang ditetapkan seperti tertera pada *Bobot jenis* dalam *Penetapan kadar*; W_U adalah bobot suspensi oral dalam g yang ditambahkan dalam *Media disolusi*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak ibuprofen terhadap baku internal dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{13}H_{18}O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat. Untuk suspensi oral dikemas dalam wadah dosis tunggal.

Volume berpindahkan <1261> Memenuhi syarat. Untuk suspensi oral dikemas dalam wadah dosis ganda.

pH <1071> Antara 3,6 dan 4,6.

Senyawa sejenis C ibuprofen Tidak lebih dari 0,25%. Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Fase gerak, Pengencer, Larutan baku persediaan dan Larutan uji persediaan Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar*.

Larutan baku persediaan senyawa sejenis C Timbang saksama sejumlah *Senyawa Sejenis C Ibuprofen BPF1*, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 0,5 mg per ml.

Larutan baku Pipet 3 ml *Larutan baku persediaan senyawa sejenis C* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 2 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 50-ml yang kedua, tambahkan 18 ml *Pengencer* dan encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,22 µm. Larutan ini mengandung senyawa sejenis C ibuprofen lebih kurang 1,2 µg per ml.

Larutan uji Pipet 20 ml *Larutan uji persediaan* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,22 µm.

Larutan kesesuaian sistem Pipet 1,5 ml *Larutan baku persediaan senyawa sejenis C* dan 9 ml *Larutan baku persediaan* ke dalam labu tentukur 25-ml, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda, saring melalui penyaring membran dengan porositas 0,22 µm. Larutan ini mengandung senyawa sejenis C ibuprofen dan ibuprofen berturut-turut lebih kurang 0,03 dan 0,4 mg per ml.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi* <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 254 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif senyawa sejenis C ibuprofen dan ibuprofen berturut-turut adalah lebih kurang 1,3 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak ibuprofen dan puncak senyawa sejenis C ibuprofen tidak kurang dari 1,5 dan faktor ikutan tidak lebih dari 2,0. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 35 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase senyawa sejenis C ibuprofen dalam suspensi oral, berdasarkan jumlah ibuprofen yang tertera pada etiket dengan rumus:

$$\left(\frac{12.500C}{DL} \right) \left(\frac{r_U}{r_S} \right)$$

C adalah kadar *Senyawa Sejenis C Ibuprofen BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; *D* adalah volume suspensi oral dalam ml yang digunakan dalam pembuatan *Larutan uji persediaan*; *L* adalah jumlah ibuprofen dalam mg per ml suspensi oral yang tertera

pada etiket; r_U dan r_S berturut-turut adalah respons puncak senyawa sejenis C ibuprofen dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Penetapan kadar Lakukan penetapan dengan cara *Kromatografi cair kinerja tinggi* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Larutan asam fosfat 0,01 M Encerkan 0,7 ml asam fosfat P dengan air hingga 1000 ml.

Fase gerak Buat campuran *Larutan asam fosfat 0,01 M-asetonitril P (63:37)*, saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P-air (1:1)*.

Larutan baku internal Timbang sejumlah benzofenon, larutkan dalam *asetonitril P* hingga kadar lebih kurang 3,2 mg per ml.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah *Ibuprofen BPF1*, larutkan dalam *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 1,2 mg per ml.

Larutan baku Pipet 20 ml *Larutan baku persediaan* dan 5 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda dan saring. *Larutan baku* ini mengandung lebih kurang 0,48 mg per ml ibuprofen.

Bobot jenis Timbang 50 ml suspensi oral yang telah dikocok dengan baik, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml yang telah ditara. Dari pengamatan bobot terhadap 50 ml suspensi oral, hitung bobot jenis dalam g per ml dari suspensi oral.

Larutan uji persediaan Timbang sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 60 mg ibuprofen dan masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda.

Larutan uji Pipet 20 ml *Larutan uji persediaan* dan 5 ml *Larutan baku internal* ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan *asetonitril P* sampai tanda dan saring. [Catatan Sisa *Larutan uji persediaan* digunakan untuk uji senyawa sejenis C ibuprofen.]

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 220 nm dan kolom 15 cm x 4,6 mm yang berisi bahan pengisi L7 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 2 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif benzofenon dan ibuprofen berturut-turut adalah lebih kurang 0,9 dan 1,0; resolusi, R , antara puncak benzofenon dan puncak ibuprofen tidak kurang dari 1,5; faktor ikutan tidak lebih dari 2,0 dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0 %.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 5 µl) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg per ml ibuprofen, $C_{13}H_{18}O_2$, dalam suspensi oral yang digunakan dengan rumus:

$$125C \left(\frac{D}{W_U} \right) \left(\frac{R_U}{R_S} \right)$$

C adalah kadar *Ibuprofen BPF1* dalam mg per ml *Larutan baku*; D adalah bobot jenis dalam g per ml suspensi oral; W_U adalah bobot dalam g suspensi oral yang digunakan dalam *Larutan uji*; R_U dan R_S berturut-turut adalah perbandingan respons puncak ibuprofen dan benzofenon dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, simpan pada suhu ruang.

TABLET IBUPROFEN Ibuprofen Tablet

Tablet Ibuprofen mengandung Ibuprofen, $C_{13}H_{18}O_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Ibuprofen BPF1*; tidak boleh dikeringkan.

Identifikasi

A. Serbuk haluskan 1 tablet, tambahkan lebih kurang 5 ml *kloroform P* dan goyangkan. Saring dan uapkan filtrat dengan dialiri gas *nitrogen P* sampai kering. Spektrum serapan inframerah residu yang didispersikan dalam *minyak mineral P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Ibuprofen BPF1*.

B. Waktu retensi relatif puncak utama terhadap baku internal dari *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Disolusi <1231>

Media disolusi: 900 ml *dapar fosfat pH 7,2*.

Alat tipe 2: 50 rpm.

Waktu: 60 menit.

Prosedur Lakukan penetapan jumlah $C_{13}H_{18}O_2$, yang terlarut dengan mengukur serapan alikuot jika perlu encerkan dengan *Media disolusi* dan serapan larutan baku *Ibuprofen BPF1* dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 221 nm. [Catatan Bila tablet dinyatakan bersalut gelatin, penetapan jumlah $C_{13}H_{18}O_2$ yang terlarut menggunakan serapan ultraviolet pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 266 nm, dikurangi dengan nilai serapan pada panjang gelombang 280 nm dan dibandingkan dengan larutan baku pada pengukuran yang sama.]

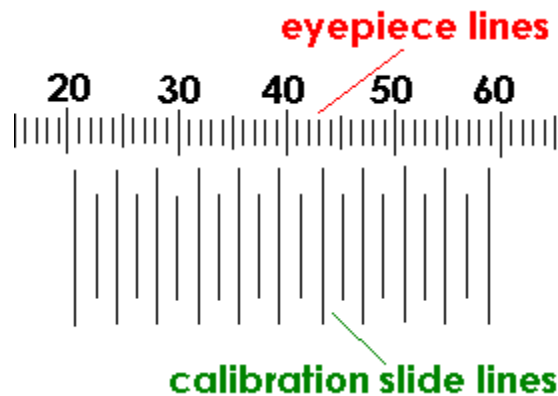
Toleransi Dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) $C_{13}H_{18}O_2$, dari jumlah yang tertera pada etiket

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Air <1031> *Metode 1* Tidak lebih dari 5,0%; kecuali pada etiket dinyatakan tablet bersalut gelatin.

EVALUASI SEDIAAN

1. Pengukuran ukuran partikel
 - 1) Siapkan mikroskop, pasang mikrometer okuler dan mikrometer kaca objek pada tempatnya.
 - 2) Lakukan kalibrasi mikrometer okuler terhadap mikrometer objek dengan perbesaran yang akan digunakan, misalnya perbesaran 10 x 10 (100 x). Pada tahap ini, putar mikrometer okuler dan geser posisi mikrometer kaca objek hingga didapatkan posisi yang berhimpit antara garis-garis pada mikrometer okuler dan mikrometer kaca objek. Tentukan berapa garis pada mikrometer okuler yang berhimpit (superimpose) dengan garis pada mikrometer kaca objek.

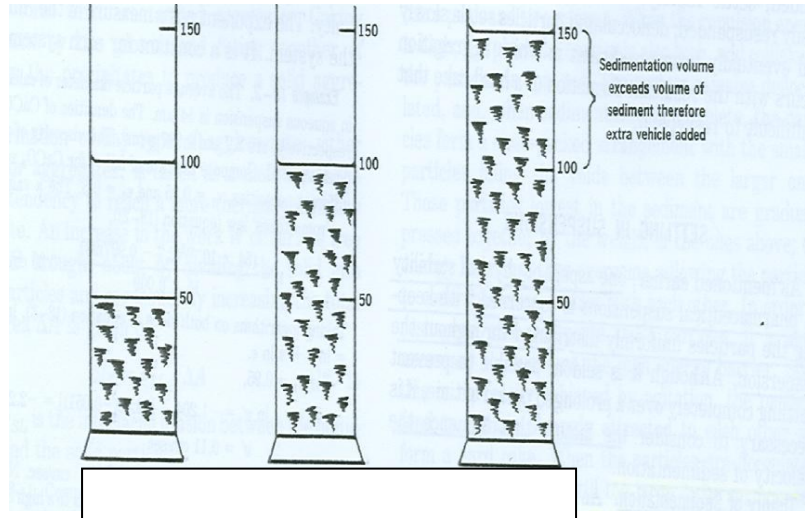


Kalibrasi dilakukan dengan menghitung jumlah garis yang berhimpit. Pada contoh gambar di atas, jumlah total garis pada mikrometer okuler (**eyepiece lines**, disebut **X**) adalah dari 21 hingga 59 atau 38 garis skala. Jarak garis pertama hingga garis akhir pada kaca mikrometer objek (**calibration slide lines**, disebut **Y**) adalah 10 garis skala. Dengan begitu, dapat dikatakan:
38 skala pada mikrometer okuler ~ 10 garis skala kaca mikrometer objek.
1 skala pada mikrometer okuler ~ $(10/38) \times 10\mu\text{m} = 2.63 \mu\text{m}$

$$1 \text{ skala pada mikrometer okuler} = (Y/X) \times 10 \mu\text{m}$$

- 3) Siapkan sampel pada kaca objek yang lain.
- 4) Lepas mikrometer kaca objek, hati-hati jangan mengubah tinggi tabung mikroskop.
- 5) Tempatkan kaca objek yang sudah berisi dengan sampel pada tempatnya.
- 6) Silakan cari partikel yang akan diukur, ukur ukuran partikel dengan skala pada mikrometer okuler.
- 7) Hitung ukuran sesungguhnya partikel yang diukur.

2. Volume sedimentasi



Berapa nilai F nya?

3. Uji Disolusi

4. Keseragaman sediaan

- 1526 -

Perbandingan Hausner Dihitung dengan rumus:

$$\frac{V_0}{V_F}$$

Tergantung pada serbuk, indeks kompresibilitas dapat diukur menggunakan V_{10} selain V_0 . [Catatan Jika V_{10} digunakan, harus dicantumkan pada laporan hasil.]

KESEMPURNAAN MELARUT <901>

Masukkan sejumlah zat seperti tertera dalam masing-masing monografi ke dalam gelas ukur bersumbat kaca 10 ml dengan ukuran lebih kurang 125 mm x 13 mm dan telah dibersihkan dengan cermat. Dengan menggunakan pelarut seperti tertera dalam masing-masing monografi atau pada etiket, isi gelas ukur hingga hampir ke leher gelas. Kocok hati-hati hingga larut; larutan harus sama jernihnya dengan sejumlah volume sama dari pelarut yang sama, dalam wadah yang serupa dan diperlakukan dengan cara yang sama.

KESERAGAMAN SEDIAAN <911>

[Catatan Dalam bab ini, satuan dan satuan sediaan adalah sinonim.]

Untuk menjamin konsistensi satuan sediaan, masing-masing satuan dalam betas harus mempunyai kandungan zat aktif dalam rentang sempit yang mendekati kadar yang tertera pada etiket. Satuan sediaan didefinisikan sebagai bentuk sediaan yang mengandung dosis tunggal atau bagian dari suatu dosis zat aktif pada masing-masing satuan. Persyaratan keseragaman sediaan tidak berlaku untuk suspensi, emulsi atau gel dalam wadah satuan dosis yang ditujukan untuk penggunaan secara eksternal pada kulit.

Keseragaman sediaan didefinisikan sebagai derajat keseragaman jumlah zat aktif dalam satuan sediaan. Persyaratan yang ditetapkan dalam bab ini berlaku untuk masing-masing zat aktif yang terkandung dalam satuan sediaan yang mengandung satu atau lebih zat aktif, kecuali dinyatakan lain dalam FI.

Keseragaman sediaan ditetapkan dengan salah satu dari dua metode, yaitu *Keragaman bobot* dan *Keseragaman kandungan* (Tabel 1). Uji *Keseragaman kandungan* berdasarkan pada penetapan kadar masing-masing kandungan zat aktif dalam satuan sediaan untuk menentukan apakah kandungan masing-masing terletak dalam batasan yang ditentukan. Metode *keseragaman kandungan* dapat digunakan untuk semua kasus.

Uji *Keragaman bobot* diterapkan pada bentuk sediaan berikut:

- (B1) Larutan dalam wadah satuan dosis dan dalam kapsul lunak;
- (B2) Sediaan padat (termasuk serbuk, granul dan sediaan padat steril) yang dikemas dalam wadah

dosis tunggal dan tidak mengandung zat tambahan aktif atau inaktif;

- (B3) Sediaan padat (termasuk sediaan padat steril) yang dikemas dalam wadah dosis tunggal, dengan atau tanpa zat tambahan aktif atau inaktif, yang disiapkan dari larutan asal dan dibeku-keringkan dalam wadah akhir dan pada etiket dicantumkan metode pembuatan; dan
- (B4) Kapsul keras, tablet tidak bersalut atau tablet salut selaput, mengandung zat aktif 25 mg atau lebih yang merupakan 25% atau lebih terhadap bobot, satuan sediaan atau dalam kasus kapsul keras, kandungan kapsul, kecuali keseragaman dari zat aktif lain yang tersedia dalam bagian yang lebih kecil memenuhi persyaratan keseragaman kandungan.

Uji *Keseragaman kandungan* dipersyaratkan untuk semua bentuk sediaan yang tidak memenuhi kondisi di atas pada uji *Keragaman bobot*. Jika dipersyaratkan uji *Keseragaman kandungan*, industri dapat memenuhi persyaratan ini dengan melakukan uji *Keragaman bobot* jika simpangan baku relatif (SBR) kadar dari zat aktif pada sediaan akhir tidak lebih dari 2%. Penetapan SBR ini berdasarkan data validasi proses dan pengembangan produk industri. SBR kadar adalah simpangan baku relatif kadar per satuan sediaan (b/b atau b/v) dengan kadar tiap satuan sediaan setara dengan hasil penetapan kadar tiap satuan sediaan dibagi dengan bobot masing-masing satuan sediaan (Tabel 2). Jika sediaan diuji *Keragaman bobot* seperti di atas, *Keseragaman kandungan* harus memenuhi syarat.

Keseragaman Kandungan

Ambil tidak kurang dari 30 satuan dan lakukan seperti berikut untuk bentuk sediaan yang dimaksud. Jika prosedur yang digunakan untuk penetapan kadar dan uji *Keseragaman sediaan* berbeda, diperlukan faktor koreksi yang akan digunakan untuk memperoleh hasil pengujian.

Sediaan padat Tetapkan kadar masing-masing 10 satuan menggunakan metode analisis yang sesuai. Hitung nilai penerimaan (Tabel 2).

Sediaan cair Lakukan penetapan kadar pada sejumlah tertentu bahan yang ditelaah dikocok dan dipindahkan dari masing-masing wadah dalam kondisi penggunaan yang normal dan nyatakan hasil sebagai dosis terbagi. Hitung nilai penerimaan (Tabel 2).

Perhitungan Nilai Penerimaan Hitung nilai penerimaan dengan rumus:

$$|M - \bar{X}| + ks$$

Keterangan seperti tercantum pada Tabel 2.

Keragaman Bobot

Lakukan penetapan kadar zat aktif pada contoh betas yang mewakili menggunakan metode analisis yang sesuai. Nilai ini disebut hasil A, dinyatakan dalam persen dari jumlah yang tertera pada etiket (seperti tertera pada *Perhitungan nilai penerimaan*) dengan asumsi kadar (bobot zat aktif per bobot satuan sediaan) homogen. Ambil tidak kurang dari 30 satuan sediaan dan lakukan seperti berikut untuk bentuk sediaan yang dimaksud.

Tablet tidak bersalut atau bersalut selaput Timbang saksama 10 tablet satu per satu. Hitung jumlah zat aktif dalam tiap tablet yang dinyatakan dalam persen dari jumlah yang tertera pada etiket dari hasil *Penetapan kadar* masing-masing tablet. Hitung nilai penerimaan.

Kapsul keras Timbang saksama 10 kapsul satu per satu, beri identitas masing-masing kapsul. Keluarkan isi masing-masing kapsul dengan cara yang sesuai. Timbang saksama tiap cangkang kapsul kosong, dan hitung bobot bersih dari isi tiap kapsul dengan cara mengurangkan bobot cangkang kapsul dari masing-masing bobot bruto. Hitung jumlah zat aktif dalam tiap kapsul dari hasil *Penetapan kadar* masing-masing isi kapsul. Hitung nilai penerimaan.

Kapsul lunak Timbang saksama 10 kapsul utuh satu per satu untuk memperoleh bobot kapsul, beri identitas tiap kapsul. Kemudian buka kapsul dengan alat pemotong bersih dan kering yang sesuai seperti gunting atau pisau tajam, keluarkan isi, dan bilas dengan pelarut yang sesuai. Biarkan sisa pelarut menguap dari cangkang kapsul pada suhu ruang dalam waktu lebih kurang 30 menit, lindungi terhadap penarikan atau kehilangan kelembaban. Timbang tiap cangkang kapsul, dan hitung bobot bersih isi kapsul. Hitung jumlah zat aktif dalam tiap kapsul dari hasil *Penetapan kadar* masing-masing isi kapsul. Hitung nilai penerimaan.

Sediaan padat selain tablet dan kapsul Lakukan seperti tertera pada *Kapsul keras*. Hitung nilai penerimaan.

Sediaan cair Timbang saksama sejumlah cairan yang dikeluarkan dari 10 wadah satu per satu seperti penggunaan normal. Jika perlu lakukan perhitungan kesetaraan volume setelah penetapan bobot jenis. Hitung jumlah zat aktif dalam tiap wadah dari hasil *Penetapan kadar*. Hitung nilai penerimaan.

Perhitungan nilai penerimaan Hitung nilai penerimaan seperti pada uji *Keseragaman kandungan*, kecuali kandungan masing-masing satuan diganti dengan perkiraan kandungan masing-masing sebagai berikut:

X_1, X_2, \dots, X_n	=	Perkiraan masing-masing kandungan dari satuan yang diuji, dengan $X_i = w_i \times A / \bar{w}$
w_1, w_2, \dots, w_n	=	Bobot masing-masing satuan yang diuji pada <i>Keragaman bobot</i>
A	=	kandungan zat aktif (persen terhadap jumlah yang tertera pada etiket) yang diperoleh menggunakan metode analisa yang sesuai
\bar{w}	=	rata-rata dari bobot masing-masing satuan (w_1, w_2, \dots, w_n)
X_1, X_2, \dots, X_n	=	perkiraan masing-masing kandungan dari satuan yang diuji, dengan $X_i = w_i \times A / \bar{w}$
w_1, w_2, \dots, w_n	=	Bobot masing-masing satuan yang diuji pada <i>Keragaman bobot</i>
A	=	kandungan zat aktif (persen terhadap jumlah yang tertera pada etiket) yang diperoleh menggunakan metode analisa yang sesuai
\bar{w}	=	rata-rata dari bobot masing-masing satuan (w_1, w_2, \dots, w_n)

Kriteria

Gunakan kriteria berikut kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi.

Sediaan padat dan cair Keseragaman sediaan memenuhi syarat jika nilai penerimaan 10 unit sediaan pertama tidak kurang atau sama dengan L1%. Jika nilai penerimaan lebih besar dari L1%, lakukan pengujian pada 20 unit sediaan tambahan, dan hitung nilai penerimaan. Memenuhi syarat jika nilai penerimaan akhir dari 30 unit sediaan lebih kecil atau sama dengan L1% dan tidak ada satu unitpun kurang dari $[1 - (0,01)(L2)]M$ atau tidak satu unitpun lebih dari $[1 + (0,01)(L2)]M$ seperti tertera pada *Perhitungan nilai penerimaan* dalam *Keseragaman kandungan* atau *Keragaman bobot*. Kecuali dinyatakan lain L1 adalah 15,0 dan L2 adalah 25,0.

Tabel 1 Penggunaan Uji Keseragaman kandungan dan Uji Keragaman bobot untuk sediaan

Bentuk sediaan	Tipe	Sub tipe	Dosis dan perbandingan zat aktif	
			≥ 25 mg dan ≥ 25 %	< 25 mg atau < 25 %
Tablet	Tidak bersalut		Keragaman bobot	Keseragaman kandungan
	Salut	Selaput	Keragaman bobot	Keseragaman kandungan
		Lainnya	Keseragaman kandungan	Keseragaman kandungan

Kapsul	Keras		Keragaman bobot	Keseragaman kandungan
	Lunak	Suspensi, emulsi, atau gel	Keseragaman kandungan	Keseragaman kandungan
		Larutan		Keragaman bobot
Sediaan padat dalam wadah dosis tunggal	Komponen tunggal		Keragaman bobot	Keragaman bobot
	Multi komponen	Larutan beku kering dalam wadah akhir	Keragaman bobot	Keragaman bobot
		Lainnya		Keseragaman kandungan
Larutan dalam wadah satuan dosis dan dalam kapsul lunak			Keragaman bobot	Keragaman bobot
Lainnya			Keseragaman kandungan	Keseragaman kandungan

Tabel 2

Variabel	Definisi	Kondisi	Nilai
\bar{X}	Rata-rata dari masing-masing kandungan (X_1, X_2, \dots, X_n) yang dinyatakan dalam persentase dari jumlah yang tertera pada etiket		
X_1, X_2, \dots, X_n	Kandungan masing-masing satuan sediaan yang diuji, dinyatakan dalam persentase dari jumlah yang tertera pada etiket		
n	Jumlah sampel (jumlah satuan dalam sampel)		
k	Konstanta penerimaan	Jika n = 10, maka k = Jika n = 30, maka k =	2,4 2,0
s	Simpangan baku sampel		$\left[\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n-1} \right]^{1/2}$
SBR	Simpangan baku relatif (simpangan baku contoh yang dinyatakan dalam persentase rata-rata)		$\frac{100s}{\bar{X}}$
M (kasus 1) yang digunakan jika $T \leq 101,5$	Nilai rujukan	Jika $98,5\% \leq \bar{X} \leq 101,5\%$, maka Jika $\bar{X} < 98,5\%$, maka Jika $\bar{X} > 101,5\%$, maka	$M = \bar{X}$ (NP = ks) $M = 98,5\%$ (NP = $98,5 - \bar{X} + ks$) $M = 101,5\%$ (NP = $\bar{X} - 101,5\% + ks$)
M (kasus 2) yang digunakan jika $T > 101,5$	Nilai rujukan	Jika $98,5\% \leq \bar{X} \leq T$ maka Jika $\bar{X} < 98,5\%$, maka Jika $\bar{X} > T$ maka	$M = \bar{X}$ (NP = ks) $M = 98,5\%$ (NP = $98,5 - \bar{X} + ks$) $M = T\%$ (NP = $\bar{X} - T + ks$)
Nilai penerimaan (NP)			Rumus umum $ M - \bar{X} + ks$ (perhitungan diatas dinyatakan untuk kasus yang berbeda)
L1	Nilai penerimaan maksimum yang diperbolehkan		L1 = 15,0 kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi
L2	Rentang deviasi maksimum dari tiap satuan sediaan yang diuji dari perhitungan nilai M	Pada bagian bawah, tidak ada satupun hasil satuan sediaan yang boleh kurang dari $[1 - (0,01)(L2)] M$. Pada bagian atas tidak ada satupun hasil satuan sediaan yang boleh lebih besar dari $[1 + (0,01)(L2)] M$ (berdasarkan nilai L2 = 25,0)	L2 = 25,0 kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi

Variabel	Definisi	Kondisi	Nilai
T	Nilai kandungan tiap satuan sediaan pada saat diproduksi, dinyatakan sebagai persentase dari jumlah yang tertera pada etiket. Untuk penggunaan pada farmakope, kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi, T adalah 100,0%. Untuk tujuan produksi, T adalah nilai yang disetujui oleh industri pada saat produksi.		

5. Penetapan Kadar
Pembuatan larutan uji

Langkah	Pengamatan	Hasil akhir
<p><i>Bobot jenis</i> Timbang 50 ml suspensi oral yang telah dikocok dengan baik, masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml yang telah ditara. Dari pengamatan bobot terhadap 50 ml suspensi oral, hitung bobot jenis dalam g per ml dari suspensi oral.</p>	<p>Labu kosong Labu + sampel Bobot sampel</p>	<p>Bobot jenis =</p>
<p><i>Larutan uji persediaan</i> Timbang sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 60 mg ibuprofen dan masukkan ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan <i>Pengencer</i> sampai tanda.</p>	<p>Volume =</p>	<p>Konsentrasi =</p>
<p><i>Larutan uji</i> Pipet 20 ml <i>Larutan uji persediaan</i> dan 5 ml <i>Larutan baku internal</i> ke dalam labu tentukur 50-ml, encerkan dengan <i>asetonitril P</i> sampai tanda dan saring. [Catatan Sisa <i>Larutan uji persediaan</i> digunakan untuk uji senyawa sejenis C ibuprofen.]</p>	<p>-</p>	<p>Konsentrasi =</p>

PENETAPAN BATAS FLOKULASI VAKSIN DAN TOKSIN DIFTERI <971>

Batas flokulasi (Lf) toksin difteri ditetapkan dengan melakukan inkubasi sediaan uji bersama dengan sediaan baku antitoksin difteri untuk uji flokulasi dengan kadar yang sesuai. Bila kadar toksin atau vaksin tetap dan kadar antitoksin bervariasi dalam campuran dengan volume tetap, maka campuran yang menunjukkan terjadinya flokulasi pertama adalah campuran yang mengandung jumlah toksin atau vaksin yang mendekati setara dengan antitoksin.

Baku pembanding *Antitoksin Difteria untuk Flokulasi BPF1.*

Penetapan potensi Lakukan uji pendahuluan terlebih dahulu untuk menetapkan rentang kadar yang digunakan, tambahkan volume tetap *Larutan uji* (misalnya 1 ml) ke dalam masing-masing dari 1 seri tabung kecil yang berisi volume sama *Larutan baku* dengan kadar meningkat. Di dalam tabung, yang berurutan kadar antitoksin meningkat tidak lebih 10% dari kadar tengah pada rentang kadar. Rentang kadar dipilih sedemikian rupa sehingga flokulasi optimum campuran terletak di tengah rentang kadar. Bila waktu yang diperlukan untuk flokulasi antitoksin 1 Lf setara dengan 1 Lf toksin terlalu lama, sebaiknya lakukan uji pada tingkat 50 Lf. Panaskan semua tabung di dalam tangas air pada suhu 45° sampai 50°, hingga setengah tabung terendam hingga diperoleh arus konveksi dan amati terus-menerus hingga campuran yang menunjukkan flokulasi tercepat dapat ditentukan. Harga Lf dalam sediaan uji setara dengan Lf antitoksin dalam campuran. Kesalahan penetapan tunggal diperkirakan kurang dari lebih kurang 5%.

PENETAPAN BOBOT JENIS <981>

Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, penetapan bobot jenis digunakan hanya untuk cairan, dan kecuali dinyatakan lain, didasarkan pada perbandingan bobot zat di udara pada suhu 25° terhadap bobot air dengan volume dan suhu yang sama. Bila suhu ditetapkan dalam monografi, bobot jenis adalah perbandingan bobot zat di udara pada suhu yang telah ditetapkan terhadap bobot air dengan volume dan suhu yang sama. Bila pada suhu 25° zat berbentuk padat, tetapkan bobot jenis pada suhu yang telah tertera pada masing-masing monografi, dan mengacu pada air pada suhu 25°.

Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, densitas didefinisikan sebagai masa dari satu unit volume zat pada suhu 25° dalam kilogram per meter kubik atau gram per sentimeter kubik (kg/m³ atau g/cm³).

Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, gunakan *Metode I*.

Metode I

Prosedur Gunakan piknometer bersih, kering dan telah dikalibrasi dengan menetapkan bobot piknometer dan bobot air yang baru dididihkan, dinginkan hingga suhu 25°. Atur suhu zat uji hingga lebih kurang 20°, masukkan cairan ke dalam piknometer. Atur suhu piknometer yang telah diisi hingga suhu 25°, buang kelebihan zat uji dan timbang. Jika pada monografi tertera suhu yang berbeda dari 25°, piknometer yang telah diisi harus diatur hingga mencapai suhu yang diinginkan sebelum ditimbang. Kurangkan bobot piknometer kosong dari bobot piknometer yang telah diisi.

Bobot jenis suatu zat adalah hasil yang diperoleh dengan membagi bobot zat dengan bobot air, dalam piknometer. Kecuali dinyatakan lain dalam monografi, keduanya ditetapkan pada suhu 25°.

Metode II

Prosedur berikut meliputi penggunaan "*Oscillating transducer density meter*". Alat terdiri atas:

- tabung berbentuk U, umumnya berupa gelas borosilikat, berisi cairan uji
- sistem eksitasi elektrik magneto atau elektrik piezo yang menyebabkan tabung berosilasi sebagai osilator *cantilever* pada frekuensi tertentu tergantung densitas cairan zat uji
- alat untuk mengukur periode osilasi (T), yang akan dikonversi oleh alat untuk memberi pembacaan langsung densitas atau menghitung densitas dengan menggunakan konstanta A dan B seperti diuraikan di bawah ini; dan
- alat untuk mengukur dan atau mengontrol suhu *oscillating transducer* yang berisi zat uji.

Periode osilasi merupakan fungsi dari konstanta (c) dan sistem masa; ρ adalah densitas zat uji; M adalah massa tabung dan V volume tabung yang terisi.

$$T^2 = \left(\frac{M}{c} + \frac{\rho \times V}{c} \right) \times 4\pi^2$$

$$\text{Konstanta } A = \left(\frac{c}{4\pi^2 \times V} \right) \text{ dan } B = \left(\frac{M}{V} \right),$$

persamaan untuk *oscillating transducer*:

$$\rho = A \times T^2 - B$$

Bobot jenis spesifik zat uji menggunakan persamaan:

$$\frac{\rho(L)}{\rho(W)}$$

6. Viskositas

7. Penetapan pH

- 1563 -

merupakan contoh alat cawan berputar. Banyak alat rotasi lain dengan rancangan yang lebih canggih dilengkapi dengan alat khusus untuk pembacaan atau pencatatan dan dengan rentang kecepatan rotasi yang lebih luas.

Bila hanya diperlukan jenis alat tertentu, jenis alat ini akan tertera pada masing-masing monografi.

Untuk mengukur kekentalan, suhu zat uji yang diukur harus dikendalikan dengan tepat, karena perubahan suhu yang kecil dapat menyebabkan perubahan kekentalan yang berarti. Untuk pengukuran sediaan farmasi, suhu dipertahankan dalam batas lebih kurang $0,1^{\circ}$.

Prosedur untuk Turunan Selulosa Pengukuran kekentalan larutan metilselulosa jenis kekentalan tinggi merupakan hal khusus, karena larutan ini terlalu kental untuk viskosimeter biasa. Viskosimeter Ubbelohde dapat digunakan untuk mengukur kekentalan larutan metilselulosa.

Kalibrasi Viskosimeter Tipe Kapiler Tentukan konstanta viskosimeter, k , untuk setiap viskosimeter dengan menggunakan minyak yang telah diketahui kekentalannya.

Viskosimeter Tipe Ostwald Isi tabung dengan sejumlah tertentu minyak (atur suhu pada $20,0^{\circ}\pm 0,1^{\circ}$) sebagaimana dinyatakan oleh pabrik. Atur meniskus cairan dalam tabung kapiler hingga garis graduasi teratas dengan bantuan tekanan atau pengisapan. Buka kedua tabung pengisi dan tabung kapiler agar cairan dapat mengalir bebas ke dalam wadah melawan tekanan atmosfer. [Catatan Kegagalan membuka salah satu tabung akan menyebabkan kesalahan pengamatan.] Catat waktu, dalam detik, yang diperlukan cairan untuk mengalir dari batas atas hingga batas bawah dalam tabung kapiler.

Viskosimeter Tipe Ubbelohde Masukkan sejumlah minyak ke dalam tabung pengisi, atur suhu pada $20,0^{\circ}\pm 0,1^{\circ}$ dan pindahkan ke tabung kapiler dengan pengisapan perlahan, dan hati-hati untuk mencegah terbentuknya gelembung udara dalam cairan dengan menutup lubang tabung pengisi. Atur meniskus cairan dalam tabung kapiler hingga garis graduasi teratas. Buka lubang udara dan tabung kapiler agar cairan dapat mengalir bebas ke dalam wadah melawan tekanan atmosfer. [Catatan Kegagalan membuka lubang tabung pengisi sebelum melepas tabung kapiler akan menyebabkan kesalahan pengamatan.] Catat waktu dalam detik, yang diperlukan cairan untuk mengalir dari batas atas hingga batas bawah dalam tabung kapiler.

Perhitungan

Hitung konstanta viskosimeter, k , dengan rumus:

$$k = \frac{v}{dt}$$

v adalah kekentalan cairan yang diketahui dalam sentipoise; d adalah bobot jenis cairan uji pada $20^{\circ}/20^{\circ}$; t adalah waktu mengalir cairan dalam detik, dari batas atas hingga batas bawah dalam tabung kapiler.

Jika viskosimeter diperbaiki, harus dikalibrasi ulang, karena perbaikan yang kecil seringkali menyebabkan perubahan bermakna pada konstanta, k .

PENETAPAN PARTIKEL LOGAM DALAM SALEP MATA <1061>

Uji berikut dirancang untuk membatasi jumlah dan ukuran partikel logam yang diperbolehkan dalam salep mata.

Prosedur Keluarkan sesempurna mungkin, isi 10 tube, masukkan masing-masing ke dalam cawan Petri terpisah ukuran 60 mm, alas datar, jernih dan bebas goresan. Tutup cawan, panaskan pada suhu 85° selama 2 jam, jika perlu naikan suhu sedikit lebih tinggi sampai salep meleleh sempurna. Dengan menjaga kemungkinan terjadinya gangguan terhadap massa yang meleleh, biarkan masing-masing mencapai suhu kamar dan membeku.

Angkat tutup, balikkan cawan Petri sehingga berada di bawah mikroskop yang sesuai untuk pembesaran 30 kali yang dilengkapi dengan mikrometer pengukur dan dikalibrasi pada perbesaran yang digunakan. Selain sumber cahaya biasa, arahkan iluminator dari atas salep dengan sudut 45° . Amati partikel logam pada seluruh dasar cawan Petri. Variasikan intensitas iluminator dari atas sehingga memungkinkan partikel logam dapat dikenali dari refleksi karakteristik cahaya.

Hitung jumlah partikel logam yang berukuran $50 \mu\text{m}$ atau lebih besar pada setiap dimensi: persyaratan dipenuhi jika jumlah partikel dari 10 tube tidak lebih dari 50 partikel dan jika tidak lebih dari 1 tube mengandung 8 partikel. Jika persyaratan tidak dipenuhi, ulangi uji dengan penambahan 20 tube lagi: persyaratan dipenuhi jika jumlah partikel logam yang berukuran $50 \mu\text{m}$ atau lebih besar pada tiap dimensi dari 30 tube tidak lebih dari 150 partikel dan jika tidak lebih dari 3 tube masing-masing mengandung 8 partikel.

PENETAPAN pH <1071>

Harga pH adalah harga yang diberikan oleh alat potensiometrik (pH meter) yang sesuai, yang telah dibakukan sebagaimana mestinya, yang mampu mengukur harga pH sampai 0,02 unit pH menggunakan elektrode indikator yang peka, elektroda kaca, dan elektrode pembanding yang sesuai.

Alat harus mampu menunjukkan potensial dari pasangan elektrode dan untuk pembakuan pH menggunakan potensial yang dapat diukur oleh sirkuit dengan menggunakan "pembakuan nol", "asimetri", atau "kalibrasi" dan harus mampu mengontrol perubahan dalam milivolt per perubahan unit pada pembacaan pH melalui kendali "suhu" dan/ atau kemiringan. Pengukuran dilakukan pada suhu $25^{\circ}\pm 2^{\circ}$, kecuali dinyatakan lain

dalam masing-masing monografi. Skala pH ditetapkan dengan persamaan sebagai berikut:

$$pH = pH_s + \frac{(E - E_s)}{k}$$

E dan E_s berturut-turut adalah potensial terukur dengan sel galvanic berisi larutan uji, dinyatakan sebagai pH dan *Larutan dapar untuk pembakuan* yang tepat, dinyatakan sebagai pHs; harga k adalah perubahan dalam potensial per perubahan unit dalam pH, dan secara teoritis sebesar $\{0,05916 + 0,000198 (t - 25)\}$ volt pada suhu t .

Perlu ditekankan disini bahwa definisi pH, skala pH, dan harga yang ditunjukkan oleh *Larutan dapar untuk pembakuan* ditujukan untuk memperoleh sistem operasional yang praktis, sehingga hasil dapat dibandingkan antar laboratorium. Harga pH yang diukur disini tidak persis sama dengan yang diperoleh dengan definisi klasik, bahwa $pH = -[\log H^+(\text{dalam air})]$. Jika pH larutan yang diukur mempunyai komposisi yang cukup mirip dengan larutan dapar yang digunakan untuk pembakuan, pH yang diukur mendekati pH teoritis. Meskipun tidak ditegaskan hubungan pengukuran kesesuaian sistem untuk aktivitas ion hidrogen dalam larutan air.

Jika pH meter dibakukan menggunakan larutan dapar dalam air, kemudian digunakan untuk mengukur "pH" larutan atau suspensi dalam pelarut bukan air, maka tetapan pengionan dari asam atau basa, tetapan dielektrik dari medium, potensial sambungan cairan (yang dapat memberikan kesalahan lebih kurang 1 unit pH), dan respons ion hidrogen dari elektrode kaca, semua akan berubah. Oleh karena itu, harga yang diperoleh dengan larutan yang sifatnya hanya mengandung sebagian air, dapat dianggap hanya sebagai harga pH.

Larutan Dapar untuk Pembakuan pH Meter

Larutan dapar untuk pembakuan Buat menurut petunjuk sesuai *Tabel*. Simpan dalam wadah tahan bahan kimia, tertutup rapat, sebaiknya dari kaca Tipe I atau botol polietilen dengan tutup rapat atau tabung yang menyerap karbon dioksida (kaca soda). Larutan segar sebaiknya dibuat dengan dengan interval tidak lebih dari 3 bulan menggunakan air bebas karbon dioksida. *Tabel* berikut menunjukkan pH dari larutan dapar sebagai fungsi dari suhu. Petunjuk ini digunakan untuk pembuatan larutan dapar dengan kadar molal sebagaimana disebutkan. Untuk memudahkan, petunjuk diberikan dengan pengenceran hingga volume 1000 ml g pelarut yang merupakan dasar sistem molalitas dari kadar larutan. Jumlah yang disebutkan tidak dapat secara sederhana diperhitungkan tanpa informasi tambahan.

Kalium tetraoksalat 0,05 m Larutkan 12,61 g $KH_3(C_2O_4)_2 \cdot 2H_2O$ dalam air hingga 1000 ml.

Kalium bifthalat 0,05 m Larutkan 10,12 g $KHC_8H_4O_4$, yang telah dikeringkan pada suhu 110° selama 1 jam, dalam air hingga 1000 ml.

Ekui-molal fosfat 0,05 m Larutkan 3,53 g Na_2HPO_4 dan 3,39 g KH_2PO_4 , masing-masing telah dikeringkan pada suhu 120° selama 2 jam, dalam air hingga 1000 ml.

Natrium tetraborat 0,01 m Larutkan 3,80 g $Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$ dalam air hingga 1000 ml. Lindungi dari penyerapan karbon dioksida.

Kalium hidroksida jenuh pada suhu 25° Kocok kalium hidroksida P berlebih dengan air dan enap tuangkan pada suhu 25° sebelum digunakan. Lindungi dari penyerapan karbon dioksida.

Karena adanya variasi dalam sifat maupun cara kerja pH meter, tidak praktis untuk memberikan petunjuk yang dapat diterapkan secara umum untuk penetapan pH secara potensiometrik. Prinsip umum yang harus diikuti dalam melakukan petunjuk yang terdapat pada masing-masing alat oleh pabrik yang akan diuraikan pada paragraf berikut. Sebelum digunakan, periksa elektrode, dan jembatan garam jika ada. Jika perlu, isi lagi larutan jembatan garam dan perhatikan petunjuk lain yang diberikan oleh pabrik alat atau pabrik elektrode. Untuk pembakuan pH meter, pilih 2 *Larutan dapar untuk pembakuan* yang mempunyai perbedaan pH tidak lebih dari 4 unit dan sedemikian rupa sehingga pH larutan uji diharapkan terletak diantaranya. Isi sel dengan salah satu *Larutan dapar untuk pembakuan* pada suhu yang larutan ujinya akan diukur. Pasang kendali pada suhu larutan, dan atur kontrol kalibrasi untuk membuat pH identik dengan yang tercantum pada *Tabel*. Bilas elektrode dan sel beberapa kali dengan *Larutan dapar untuk pembakuan* yang kedua, kemudian isi sel dengan larutan tersebut pada suhu yang sama dengan larutan uji. pH dari larutan dapar kedua $\pm 0,07$ unit pH dari harga yang tertera dalam *Tabel*. Jika penyimpangan terlihat lebih besar, periksa elektrode dan jika terdapat kesalahan, supaya diganti. Atur "kemiringan" atau "suhu" hingga pH sesuai dengan yang tertera dalam *Tabel*. Ulangi pembakuan hingga kedua *Larutan dapar untuk pembakuan* memberikan harga pH tidak lebih 0,02 unit pH dari harga yang tertera dalam *Tabel*, tanpa pengaturan lebih lanjut dari pengendali. Jika sistem telah berfungsi dengan baik, bilas elektrode dan sel beberapa kali dengan larutan uji, isi sel dengan sedikit larutan uji dan baca harga pH. *Gunakan air bebas karbon dioksida P* untuk pelarutan atau pengenceran larutan uji pada penetapan pH. Pada semua pengukuran pH, diperlukan waktu yang cukup untuk mencapai kestabilan. Jika hanya diperlukan harga pH perkiraan dapat digunakan indikator dan kertas indikator.

Untuk pemilihan dapar dan komposisi *Larutan dapar untuk pembakuan* seperti tertera pada uji dan penetapan kadar dalam kompendia (lihat *Larutan dapar pada Pereaksi, indikator dan Larutan*).

Harga pH Larutan Dapar untuk Pembakuan

Suhu °C	Kalium tetraoksalat 0,05 m	Kalium biftalat 0,05 m	Ekimolal fosfat 0,05 m	Natrium tetraborat 0,01 m	Kalsium hidroksida jenuh pada suhu 25° C
10	1,67	4,00	6,92	9,33	13,00
15	1,67	4,00	6,90	9,28	12,81
20	1,68	4,00	6,88	9,23	12,63
25	1,68	4,01	6,86	9,18	12,45
30	1,68	4,02	6,85	9,14	12,29
35	1,69	4,02	6,84	9,10	12,13
40	1,69	4,04	6,84	9,07	11,98
45	1,70	4,05	6,83	9,04	11,84
50	1,71	4,06	6,83	9,01	11,71
55	1,72	4,08	6,83	8,99	11,57
60	1,72	4,09	6,84	8,96	11,45

8. Volume terpindahkan

- 1614 -

tablet lainnya: tidak kurang 16 dari 18 tablet yang diuji harus hancur sempurna.

Tablet bersalut bukan enterik

Lakukan pengujian dengan prosedur seperti tertera pada *Tablet tidak bersalut*, amati tablet dalam batas waktu yang dinyatakan dalam masing-masing monografi.

Tablet salut enterik Masukkan 1 tablet pada masing-masing 6 tabung dari keranjang, bila tablet mempunyai salut gula yang dapat larut, celupkan keranjang dalam air pada suhu kamar selama 5 menit.

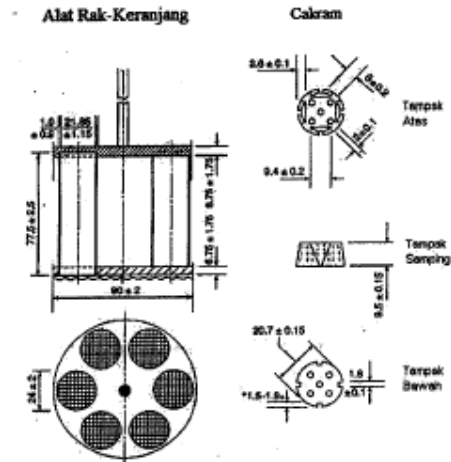
Tanpa menggunakan cakram jalankan alat, gunakan *cairan lambung buatan LP* bersuhu $37^{\circ}\pm 2^{\circ}$ sebagai media. Setelah alat dijalankan selama satu jam, angkat keranjang dan amati semua tablet: tablet tidak hancur, retak, atau menjadi lunak. Jalankan alat, gunakan *cairan usus buatan LP* bersuhu $37^{\circ}\pm 2^{\circ}$ sebagai media, selama jangka waktu yang dinyatakan dalam masing-masing monografi. Angkat keranjang dan amati semua tablet: semua tablet hancur sempurna. Bila 1 tablet atau 2 tablet tidak hancur sempurna, ulangi pengujian dengan 12 tablet lainnya: tidak kurang 16 dari 18 tablet yang diuji harus hancur sempurna.

Tablet bukal Lakukan pengujian dengan prosedur seperti tertera pada *Tablet tidak bersalut*. Setelah 4 jam, angkat keranjang dan amati semua tablet: semua tablet harus hancur. Bila 1 tablet atau 2 tablet tidak hancur sempurna, ulangi pengujian dengan 12 tablet lainnya: tidak kurang 16 dari 18 tablet yang diuji harus hancur sempurna.

Tablet sublingual Lakukan pengujian dengan prosedur seperti tertera pada *Tablet tidak bersalut*. Amati tablet dalam batas waktu yang dinyatakan dalam masing-masing monografi: semua tablet harus hancur. Bila 1 tablet atau 2 tablet tidak hancur sempurna, ulangi pengujian dengan 12 tablet lainnya: tidak kurang 16 dari 18 tablet yang diuji harus hancur sempurna.

Kapsul gelatin keras Lakukan pengujian dengan prosedur seperti tertera pada *Tablet tidak bersalut*, tanpa menggunakan cakram. Sebagai pengganti cakram digunakan suatu kasa berukuran 10 mesh seperti yang diuraikan pada rangkaian keranjang, kasa ini ditempatkan pada permukaan lempengan atas dari rangkaian keranjang. Amati kapsul dalam batas waktu yang dinyatakan dalam masing-masing monografi, semua kapsul hancur, kecuali bagian dari cangkang kapsul. Bila 1 kapsul atau 2 kapsul tidak hancur sempurna, ulangi pengujian dengan 12 kapsul lainnya: tidak kurang 16 dari 18 kapsul yang diuji harus hancur sempurna.

Kapsul gelatin lunak Lakukan pengujian dengan prosedur seperti tertera pada *Kapsul gelatin keras*.



VOLUME TERPINDAHKAN <1261>

Uji berikut dirancang sebagai jaminan bahwa cairan oral yang dikemas dengan volume yang tertera pada etiket tidak lebih dari 250 ml, yang tersedia dalam bentuk sediaan cair atau sediaan padat yang dikonstitusi dari bentuk padat dengan penambahan bahan pembawa tertentu dengan volume yang ditentukan, jika dipindahkan dari wadah asli, akan memberikan volume terpindahkan sediaan seperti tertera pada etiket. Uji ini tidak ditujukan untuk sediaan wadah dosis tunggal, jika dalam monografi tertera *Keseragaman sediaan* <911>.

PERSIAPAN UJI

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

Larutan oral, suspensi oral dan bentuk sediaan cairan oral lain Kocok isi dari 10 wadah satu persatu.

Serbuk dalam wadah dosis ganda yang mencantumkan penandaan volume untuk cairan oral yang dihasilkan bila serbuk dikonstitusi dengan sejumlah pembawa seperti tertera pada etiket Konstitusi 10 wadah dengan volume pembawa seperti tertera pada etiket, ukur saksama, dan kocok satu per satu.

PROSEDUR

Tuang perlahan-lahan isi dari tiap wadah ke dalam gelas ukur tidak lebih dari dua setengah kali volume yang diukur dan telah dikalibrasi, secara hati-hati untuk menghindari pembentukan gelembung udara pada waktu penuangan dan diamkan selama tidak lebih dari 30 menit untuk wadah dosis ganda dan 5 menit untuk wadah dosis tunggal kecuali dinyatakan lain dalam monografi.

Jika telah bebas dari gelembung udara, ukur volume dari tiap campuran. Untuk sediaan volume kecil yang dikemas dalam wadah dosis tunggal, volume dapat dihitung sebagai berikut: (1) keluarkan isi dari wadah ke dalam wadah yang sesuai dan telah ditara (biarkan mengalir sampai tidak lebih dari 5 detik); (2) tentukan bobot isi dari wadah; dan (3) hitung volume setelah penetapan bobot jenis.

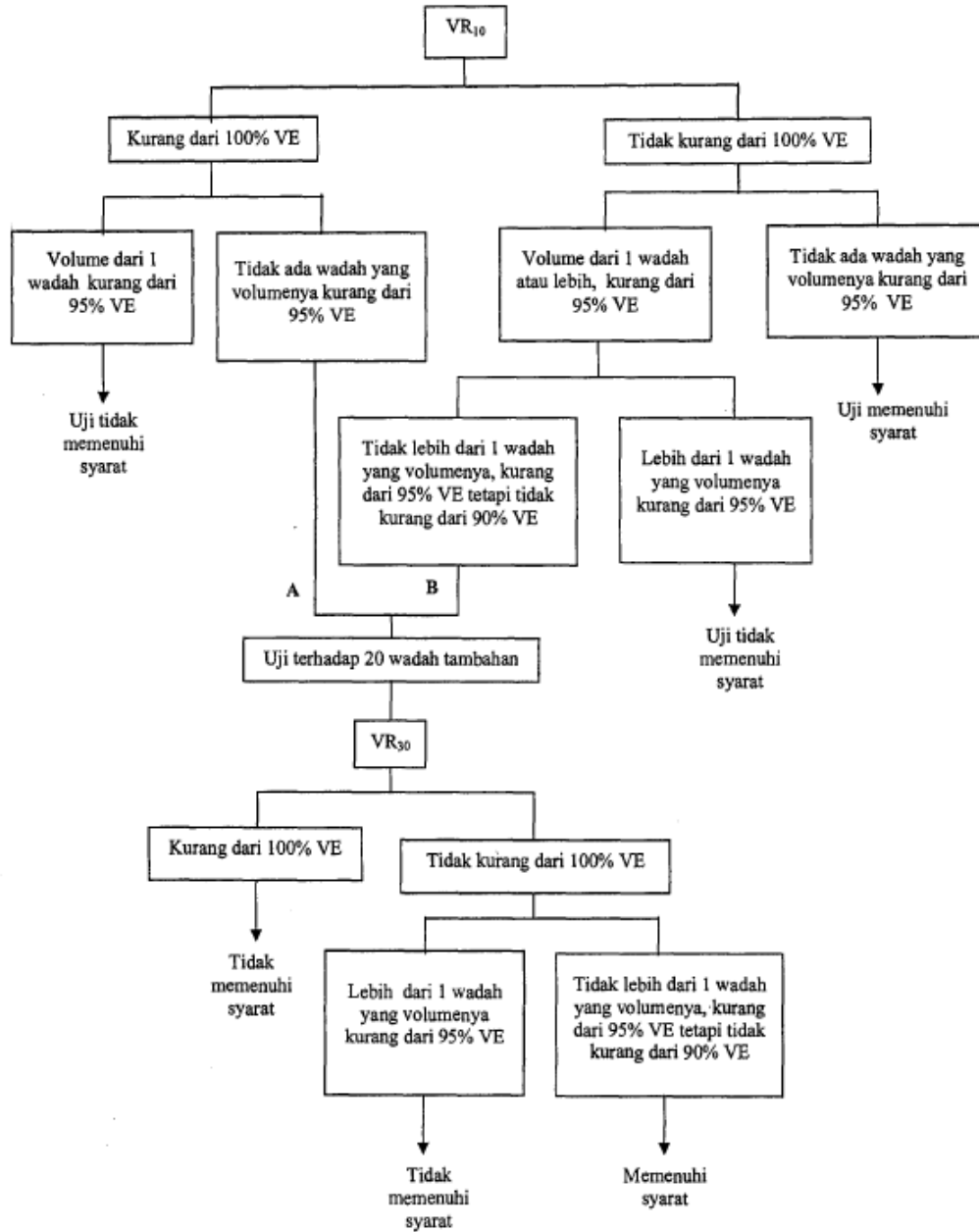
KRITERIA PENERIMAAN

Gunakan kriteria berikut untuk menentukan pemenuhan syarat uji.

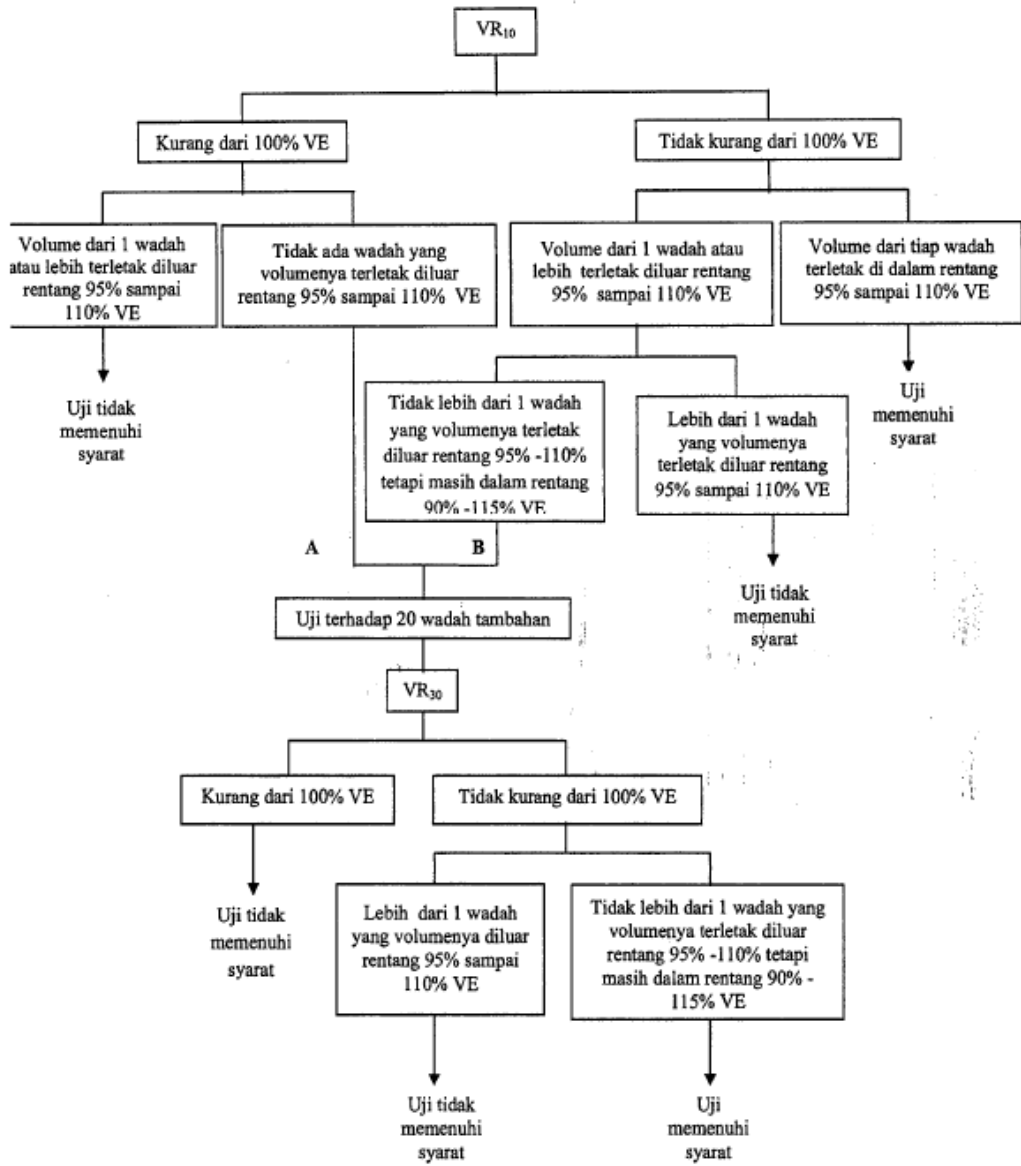
Untuk sediaan wadah dosis ganda Memenuhi syarat seperti tertera pada *Gambar 1*. Volume rata-rata cairan yang diperoleh dari 10 wadah tidak kurang dari 100%, dan tidak ada satu wadahpun volumenya kurang dari 95% dari volume yang tertera pada etiket. Jika A adalah volume rata-rata kurang dari 100% dari volume yang tertera pada etiket, tetapi tidak ada satu wadahpun volumenya kurang dari 95% dari volume yang tertera pada etiket, atau B adalah volume rata-rata tidak kurang dari 100% dan tidak lebih dari satu wadah yang volumenya kurang dari 95%, tetapi tidak kurang dari 90% dari volume yang tertera pada etiket, lakukan uji terhadap

20 wadah tambahan. Volume rata-rata cairan yang diperoleh dari 30 wadah tidak kurang dari 100% dari volume yang tertera pada etiket, dan volume cairan yang diperoleh tidak lebih dari satu dari 30 wadah yang volumenya kurang dari 95%, tetapi tidak kurang dari 90% dari volume yang tertera pada etiket.

Untuk sediaan wadah dosis tunggal Memenuhi syarat seperti tertera pada *Gambar 2*. Volume rata-rata cairan yang diperoleh dari 10 wadah tidak kurang dari 100%, dan volume dari masing-masing wadah dari 10 wadah terletak dalam rentang 95% - 110% dari volume yang tertera pada etiket. Jika A adalah volume rata-rata kurang dari 100% dari volume yang tertera pada etiket, tetapi tidak ada satu wadah pun volumenya terletak diluar rentang 95% - 110% dari volume yang tertera pada etiket, atau B adalah volume rata-rata tidak kurang dari 100% dan tidak lebih dari satu wadah yang volumenya diluar rentang 95% - 110%, tetapi dalam rentang 90% sampai 115%, lakukan uji terhadap 20 wadah tambahan. Volume rata-rata cairan yang diperoleh dari 30 wadah tidak kurang dari 100% dari volume yang tertera pada etiket, dan tidak lebih dari satu dari 30 wadah volumenya diluar rentang 95% sampai 110%, tetapi masih dalam rentang 90% - 115% dari volume yang tertera pada etiket.



Gambar 1. Alur skema untuk wadah dosis ganda (VR = Volume rata-rata, VE = Volume yang tertera pada etiket).



Gambar 2 Alur skema untuk wadah dosis tunggal (VR = Volume rata-rata; VE = Volume yang tertera pada etiket).

KAPASITAS PENETRALAN ASAM

- 88 -

kurang 271 nm. Hitung kadar $C_{15}H_{23}NO_2 \cdot HCl$: serapan jenis pada maksimum 271 nm adalah 65.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup baik, terlindung cahaya.

SUSPENSI ORAL ALUMINA DAN MAGNESIA Alumina and Magnesia Oral Suspension

Suspensi Oral Alumina dan Magnesia mengandung Aluminium Hidroksida, $Al(OH)_3$ dan Magnesium Hidroksida, $Mg(OH)_2$ masing-masing tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Identifikasi

A. Pada larutan yang mengandung 5 g zat uji dalam 10 ml *asam klorida 3 N*, tambahkan 5 tetes *merah metil LP*. Panaskan hingga mendidih dan tambahkan *amonium hidroksida 6 N* hingga warna larutan berubah menjadi kuning tua. Lanjutkan pemanasan selama 2 menit, saring: filtrat menunjukkan reaksi *Magnesium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

B. Cuci endapan yang diperoleh dari uji *Identifikasi A* dengan larutan *amonium klorida P* (1 dalam 50) panas. Larutkan endapan dalam *asam klorida P*: larutan menunjukkan reaksi *Aluminium* seperti tertera pada *Uji Identifikasi Umum <291>*.

Batas mikroba <51> Total mikroba aerobik tidak lebih dari 100 unit koloni per ml. Memenuhi syarat uji bebas *Escherichia coli*.

Kapasitas penetralan asam <451> Asam yang digunakan pada dosis tunggal minimum tidak kurang dari 5 mEq dan tidak kurang dari jumlah mEq yang dihitung dengan rumus:

$$0,55(0,0385A) + 0,8(0,0343M)$$

0,0385 dan 0,0343 berturut-turut adalah kapasitas penetralan asam teoritis $Al(OH)_3$ dan $Mg(OH)_2$ dalam mEq; *A* dan *M* berturut-turut adalah jumlah $Al(OH)_3$ dan $Mg(OH)_2$ dalam mg, yang dihitung berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket.

pH <1071> Antara 7,3 dan 8,5.

Klorida <361> Tidak lebih dari 0,14%; lakukan penetapan dengan melarutkan 5,0 g zat dalam sedikit mungkin volume *asam nitrat P* yang dibutuhkan, tambahkan 1 ml asam berlebih, kemudian tambahkan air hingga 100 ml dan saring: 10 ml filtrat menunjukkan klorida tidak lebih dari 1,0 ml *asam klorida 0,02 N*.

Sulfat <361> Tidak lebih dari 0,1%; lakukan penetapan dengan melarutkan 5,0 g suspensi dalam 5 ml *asam*

klorida 3 N dengan pemanasan perlahan. Dinginkan, tambahkan air hingga 250 ml, saring: 20 ml filtrat menunjukkan sulfat tidak lebih dari 0,4 ml *asam sulfat 0,02 N*.

Syarat lain Memenuhi syarat uji *Arsen* dan *Logam berat* seperti tertera pada *Gel Aluminium Hidroksida*.

Penetapan kadar aluminium hidroksida

Titran dinatrium edetat Buat dan bakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar dalam Amonium Kalium Sulfat*.

Larutan uji Kocok baik-baik suspensi oral dalam kemasan aslinya, ukur saksama sejumlah volume suspensi oral setara dengan lebih kurang 1200 mg aluminium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala yang sesuai. Tambahkan 20 ml air, aduk dan tambahkan secara perlahan 10 ml *asam klorida P*. Jika perlu panaskan secara perlahan hingga larut, dinginkan dan saring, masukkan ke dalam labu tentukur 200-ml. Cuci penyaring dengan air, masukkan ke dalam labu tentukur, encerkan dengan air sampai tanda.

Prosedur Pipet 10 ml *Larutan uji*, masukkan ke dalam gelas piala 250 ml, tambahkan 20,0 ml air, sambil terus diaduk, tambahkan 25,0 ml *Titran dinatrium edetat* dan 20 ml *dapar asam asetat-amonium asetat LP*. Panaskan hingga mendekati titik didih selama 5 menit. Dinginkan, tambahkan 50 ml *etanol P* dan 2 ml *ditizon LP*, campur. Titrasi dengan *zink sulfat 0,05 M LV* hingga warna berubah dari hijau violet menjadi merah muda. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 3,900 mg $Al(OH)_3$

Penetapan kadar magnesium hidroksida

Larutan uji Lakukan seperti tertera pada *Penetapan kadar aluminium hidroksida*.

Larutan hitam eriokrom Larutkan 200 mg *hitam eriokrom TP* pada campuran 15 ml *trietanolamina P* dan 5 ml *etanol mutlak P*, campur.

Prosedur Pipet sejumlah volume *Larutan uji* setara dengan lebih kurang 40 mg magnesium hidroksida, masukkan ke dalam gelas piala 400 ml, tambahkan 200 ml air dan 20 ml *trietanolamina P*, aduk. Tambahkan 10 ml *dapar amonia-amonium klorida LP* dan 3 tetes *Larutan hitam eriokrom T*, dinginkan larutan dalam tangas es hingga suhu 3° - 4°, angkat. Titrasi dengan *dinatrium edetat 0,05 M LV* hingga warna biru. Lakukan penetapan blangko.

Tiap ml dinatrium edetat 0,05 M setara dengan 2,916 mg $Mg(OH)_2$

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat, hindari dari pembekuan.

Penandaan Diberi etiket untuk menyatakan kandungan aluminium hidroksida setara dengan jumlah gel

$$2,5C \left[\frac{(i_d)_n}{(i_d)_s} \right]$$

C adalah kadar fenil raksa(II) nitrat dalam µg per ml Larutan baku.

Timerosal

Larutan baku Buat larutan segar dengan menimbang saksama lebih kurang 25 mg *timerosal P*, masukkan ke dalam labu tentukur 250-ml, tambahkan air sampai tanda. Lindungi dari pengaruh cahaya. Pipet 15 ml larutan ini ke dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 1,5 ml larutan *gelatin P* (1 dalam 1000), kemudian tambahkan larutan *kalium nitrat P* (1 dalam 100) sampai tanda.

Larutan uji Pipet 15 ml zat uji ke dalam labu dalam labu tentukur 25-ml, tambahkan 1,5 ml larutan *gelatin P* (1 dalam 1000) tambahkan larutan *kalium nitrat P* (1 dalam 100) sampai tanda.

Prosedur Masukkan sejumlah *Larutan uji* ke dalam sel polarograf, hilangkan udara dengan mengalirkan gas nitrogen ke dalam larutan selama 15 menit. Masukkan elektrode tetes raksa pada polarograf yang sesuai (Lakukan polarografi seperti tertera pada *Polarografi* <1161>) dan rekam polarogram dari -0,2 volt sampai -1,4 volt terhadap elektrode kalomel jenuh. Tetapkan arus difusi $(i_d)_u$ dari *Larutan uji* sebagai selisih antara arus sisa dan arus batas. Dengan cara yang sama dan secara bersamaan, lakukan penetapan arus difusi $(i_d)_s$ dari *Larutan baku*. Hitung jumlah dalam µg $C_6H_9HgNaO_2S$, per ml zat uji dengan rumus:

$$1,667C \left[\frac{(i_d)_n}{(i_d)_s} \right]$$

C adalah kadar timerosal dalam µg per ml *Larutan baku*.

KAPASITAS PENETRALAN ASAM <451>

[Catatan Seluruh pengujian dilakukan pada suhu 37±3°.]

Standardisasi pH meter Lakukan kalibrasi pH meter menggunakan *Larutan dapar baku kalium biftalat 0,05 M* dan *kalium tetraoksalat 0,05 M* seperti tertera pada *Penetapan pH* <1071>.

Pengaduk magnetik Masukkan 100 ml air ke dalam gelas piala 250 ml yang berisi batang pengaduk magnetik 40 mm x 10 mm yang dilapisi perfluorokarbon padat dan mempunyai cincin putaran pada pusatnya. Atur daya pengaduk magnetik hingga menghasilkan kecepatan pengadukan rata-rata 300±30 putaran per menit, bila

batang pengaduk terpusat dalam gelas piala, seperti yang ditetapkan oleh takometer optik yang sesuai.

Larutan uji

Serbuk Timbang saksama sejumlah zat uji seperti yang tertera dalam masing-masing monografi, masukan ke dalam gelas piala 250 ml, tambahkan 70 ml air dan campur menggunakan *Pengaduk magnetik* selama 1 menit.

Padatan efervesen Timbang saksama sejumlah zat uji setara dengan dosis terkecil dari yang tertera pada etiket, masukkan ke dalam gelas piala 250 ml, tambahkan 10 ml air dan goyang perlahan-lahan biarkan reaksi mereda. Tambahkan lagi 10 ml air dan goyang perlahan-lahan. Cuci dinding bagian dalam gelas piala dengan 50 ml air dan campur menggunakan *Pengaduk magnetik* selama 1 menit.

Suspensi dan Cairan lain Kocok wadah sampai isinya homogen dan tetapkan bobot jenisnya. Timbang saksama sejumlah campuran tersebut yang tertera pada etiket masukkan ke dalam gelas piala 250 ml, tambahkan air hingga jumlah volume lebih kurang 70 ml dan campur menggunakan *Pengaduk magnetik* selama 1 menit.

Tablet Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet, hitung bobot rata-rata. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan dosis terkecil dari yang tertera pada etiket, masukkan ke dalam gelas piala 250 ml. Jika perlu pembabahan, tambahkan tidak lebih 5 ml etanol P (yang telah dinetralkan sampai pH 3,5), dan campur sampai semuanya basah. Tambahkan 70 ml air dan campur menggunakan *Pengaduk magnetik* selama 1 menit.

Tablet kunyah Lakukan penyiapan seperti tertera pada *Tablet*.

Tablet wajib kunyah Masukkan 1 tablet ke dalam gelas piala 250 ml tambahkan 50 ml air dan campur menggunakan *Pengaduk magnetik* selama 1 menit.

Kapsul Timbang saksama tidak kurang dari 20 kapsul, keluarkan semua isi kapsul, jika perlu bersihkan dengan kapas. Timbang saksama cangkang kapsul dan hitung bobot rata-rata isi kapsul. Campur homogen semua isi kapsul, dan lakukan penetapan seperti tertera pada *Tablet*, dimulai dari "Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan dosis terkecil dari yang tertera pada *Tablet*, dimulai dari "Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan dosis terkecil dari yang tertera pada etiket, masukkan"

Prosedur untuk Serbuk, Padatan Efervesen, Suspensi dan Cairan lain, Tablet, Tablet kunyah dan Kapsul Pipet 30 ml *asam klorida 1,0 N LV* ke dalam *Larutan uji* sambil diaduk terus menggunakan *Pengaduk magnetik*. [Catatan Bila kapasitas penetralan asam zat uji lebih besar dari 25 mEq, gunakan 60,0 ml *asam klorida 1,0 N LV*.] Setelah penambahan asam, aduk selama 15 menit tepat, segera titrasi. Titrasi kelebihan asam klorida dengan *natrium hidroksida 0,5 N LV* dalam waktu tidak lebih dari 5 menit sampai dicapai pH 3,5 yang stabil (selama 10 detik sampai 15 detik). Hitung jumlah mEq asam yang digunakan dengan rumus:

$$\text{Total mEq} = (30 \times N_{\text{HCl}}) - (V_{\text{NaOH}} \times N_{\text{NaOH}})$$

N_{HCl} dan N_{NaOH} berturut-turut adalah normalitas dari asam klorida LV dan natrium hidroksida LV; V_{NaOH} adalah volume dari natrium hidroksida LV yang digunakan untuk titrasi. Hasil dinyatakan dalam mEq asam yang digunakan tiap g zat uji.

Prosedur untuk tablet kunyah Pipet 30 ml asam klorida 1,0 N LV ke dalam Larutan uji sambil diaduk terus menggunakan Pengaduk magnetik selama 10 menit tepat, setelah penambahan asam. Hentikan sebentar pengadukan dan segera keluarkan zat yang lengket dari gelas piala menggunakan jarum panjang. Segera cuci jarum menggunakan 20 ml air, kumpulkan air cucian dalam gelas piala, dan lanjutkan kembali pengadukan selama 5 menit tepat. Segera titrasi kelebihan asam klorida dengan natrium hidroksida 0,5 N LV dalam waktu tidak lebih dari 5 menit sampai dicapai dengan pH 3,5 yang stabil (selama 10 detik sampai 15 detik). Hitung jumlah mEq asam yang digunakan oleh tablet yang diuji dengan rumus:

$$\text{Total mEq} = (30 \times N_{\text{HCl}}) - (V_{\text{NaOH}} \times N_{\text{NaOH}})$$

N_{HCl} dan N_{NaOH} berturut-turut adalah normalitas dari asam klorida LV dan natrium hidroksida LV; V_{NaOH} adalah volume dari natrium hidroksida LV yang digunakan untuk titrasi. Hasil dinyatakan dalam mEq asam yang digunakan tiap g zat uji.

KELARUTAN DALAM ETANOL <461>

Timbang 1 ml minyak dalam gelas ukur bersumbat kaca 25 ml atau 30 ml dan masukkan ke dalam alat yang mempunyai suhu tetap yang dipertahankan pada suhu 19,8° - 20,2°. Dengan menggunakan buret berkapasitas tidak kurang dari 20 ml tambahkan etanol dengan kadar seperti dinyatakan pada monografi, tiap kali dengan 0,1 ml sampai larut sempurna kemudian tiap kali dengan 0,5 ml sampai jumlah 20 ml dan sering dikocok kuat. Catat volume etanol yang diperlukan untuk mendapatkan larutan jernih. Lanjutkan penambahan jumlah etanol dengan cara yang sama. Jika larutan menjadi berkabut atau keruh sebelum penambahan 20 ml etanol, catat volume pada saat terjadi kabut atau kekeruhan, dan juga volume pada saat kabut atau kekeruhan hilang. Jika tidak diperoleh larutan jernih dengan penambahan 20 ml etanol, ulangi pengujian dengan kadar etanol yang lebih tinggi.

Ketentuan yang digunakan

Larut dalam n bagian volume etanol (a%) atau lebih; jika larutan jernih dalam n bagian volume etanol, setelah penambahan selanjutnya dengan etanol berkekuatan sama hingga berjumlah 20 bagian volume, tetap jernih dibandingkan terhadap minyak yang tidak diencerkan.

Larut dalam n bagian volume etanol (a%), menjadi berkabut jika diencerkan; jika larutan jernih dalam n bagian volume menjadi berkabut dalam n_1 bagian volume (n_1 kurang dari 20) dan tetap berkabut setelah penambahan bertahap berjumlah 20 bagian volume etanol.

Larut dalam n bagian volume etanol (a%), menjadi berkabut dalam n_1 bagian volume (n_1 kurang dari 20); jika larutan jernih dalam n bagian volume menjadi berkabut dan tetap berkabut setelah penambahan bertahap hingga jumlah n_2 bagian volume (n_2 kurang dari 20), kemudian menjadi jernih. Maka kelarutan minyak menguap dalam etanol (a%) adalah 1 bagian volume dalam n bagian volume dan berkabut antara n_1 dan n_2 bagian volume.

Larut dengan kekeruhan; jika larutan etanol berwarna sedikit kebiruan sama dengan yang ditimbulkan dengan penambahan 0,5 ml perak nitrat 0,1 N dan 0,1 ml asam nitrat P pada 50 ml larutan natrium klorida P 0,0012%, campur, biarkan selama 5 menit.

CEMARAN SENYAWA ORGANIK MUDAH MENGUAP <471>

Metode berikut diberikan untuk penetapan cemar senyawa organik mudah menguap dalam bahan Farmakope. Metode khusus yang digunakan dan jenis metode yang diperlukan diuraikan di dalam masing-masing monografi.

Pengujian yang tidak perlu dapat diabaikan jika produsen memberikan jaminan, berdasarkan data yang jelas dari proses pembuatan dan penanganan terkendali dan penyimpanan bahan, bahwa tidak ada kecenderungan adanya pelarut beracun spesifik, dan bahan jika diuji, akan memenuhi persyaratan yang ditetapkan, seperti tertera pada *Ketentuan dan Persyaratan Umum*. [Catatan Air bebas senyawa organik seperti tertera pada metode berikut, jika dilakukan kromatografi tidak memberikan puncak ikutan yang berarti.]

Etilen Oksida Pengujian etilen oksida dilakukan hanya jika disebutkan dalam masing-masing monografi. Parameter larutan baku dan metode penetapan diuraikan dalam masing-masing monografi. Batas kadar tidak lebih dari 10 bpj.

Metode I

Lakukan kromatografi gas seperti tertera pada *Kromatografi* <931>.

Pada prosedur berikut digunakan kromatograf gas yang dilengkapi dengan program suhu, dengan kolom tabuler terbuka berlubang lebar dengan dinding bersalut dan detektor ionisasi nyala.

Larutan baku Buat larutan, dalam air bebas senyawa organik atau pelarut seperti tertera pada monografi, yang mengandung 1,0 µg kloroform P dan masing-masing

Buatlah contoh perhitungan KPA tersebut.

Catatan:

$BE = [\text{berat molekul (g/mol)}] / [\text{ekuivalen/mol}]$

Berat ekuivalen (dalam g/Eq) = $[\text{gram/liter}] / [\text{ekuivalen/liter}]$

Berat ekuivalen (dalam mg/mEq) = $[\text{miligram/liter}] / [\text{miliEq/liter}]$



LEMBARAN KERJA MAHASISWA (LKM)

MATA KULIAH FARMASETIKA SEDIAAN CAIR

PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI

FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS ANDALAS

DOSEN: Dr. SYOFYAN, M.Farm, Apt

G. IDENTITAS PRIBADI

Nama		Kelas	
No. BP		Kelompok	

H. UMUM

Pertemuan Ke	
Hari/Tanggal	
Topik	Emulsi

Perbedaan SEDIAAN EMULSI (MAKKROEMULSI) dan MIKROEMULSI

Uraian	EMULSI (MAKKROEMULSI)	MIKROMEMULSI
Ukuran		
Komponen penyusun		
Stabilizer		
Cara terbentuknya sediaan		
Stabiitas (termodinamika)		
Wujud zat aktif		
Tampilan organoleptis		
Viskositas		
Tipe yang dihasilkan		
Tujuan/alasan dibuatnya sediaan		
Optical isotropy		
Tegangan antarmuka		
Mikrostruktur		
Fase		

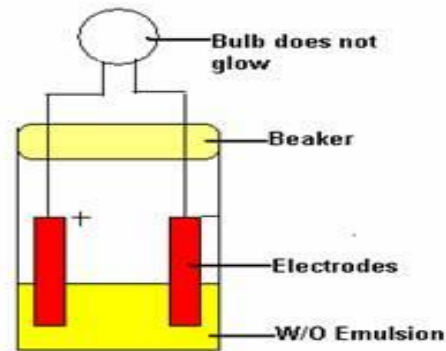
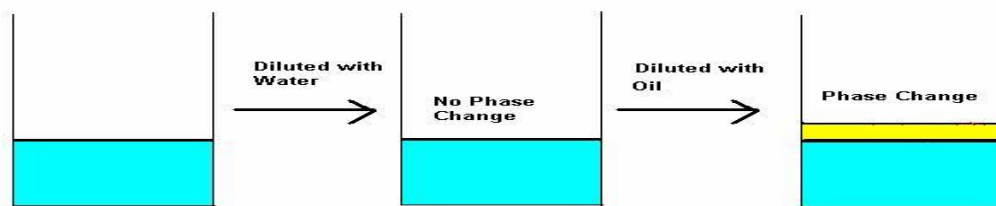
KEUNTUNGAN DAN KELEMAHAN BENTUK EMULSI

Dampak	Penjelasan
KEUNTUNGAN (karena adanya fase minyak)	
KELEMAHAN (stabilitas fisik)	

JENIS/TYPE EMULSI (FI V Hal.....)

Jenis /Type	Penjelasan dan Contoh

CARA PENENTUAN TYPE EMULSI



Dari 2 gambar di atas:

1. Apa metode yang digunakan untuk menentukan type emulsi?
2. Apa type emulsi 2 sediaan di atas?
3. Sebutkan metode lain dalam penentuan type emulsi

Perbedaan TYPE O/W DENGAN W/O

Uraian	TYPE O/W	TYPE W/O
Komponen fase kontinu dan diskontinyu		
Mudah/sulit tercuci/dihilangkan dari kulit		
Jika digunakan untuk topikal atau eksternal maka fungsinya sebagai		
Sifat kelarutan yang cocok untuk zat yang digunakan		
Cocok untuk tujuan penggunaan internal atau external?		
Jlka dilakukan uji konduktivitas listrik, bagaimana hasilnya?		

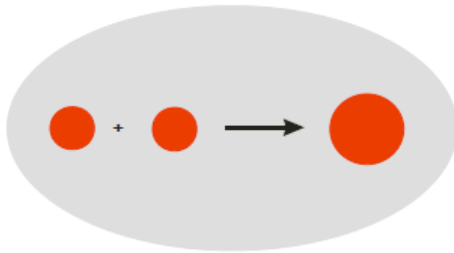
SIFAT OBAT YANG DIHARAPKAN

Uraian	Penjelasan
SIFAT UMUM OBAT	
Efficacy (Pasien)	
Safety (Pasien)	
Quality (Produk)	
SIFAT KHUSUS EMULSI YANG BAIK	
Ketika dikocok	
Setelah pengocokkan dihentikan	
Ketika dituang ke sendok takar	

KARAKTERISTIK EMULSI

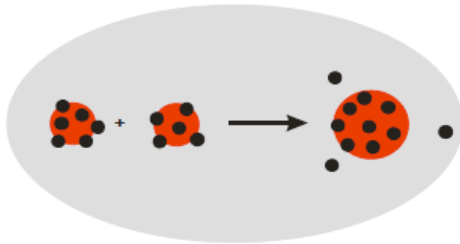
Uraian	Penjelasan
Campuran	<ul style="list-style-type: none">○ Homogen○ Heterogen
Berupa disperse	<ul style="list-style-type: none">○ Molekuler○ Koloid○ Kasar
Yang terdiri dari 2 fase	<ol style="list-style-type: none">3. ...4. ...
Kedua fase disatukan oleh zat ketiga yang disebut...	
Zat tambahan yang mesti ada	<ol style="list-style-type: none">1. ...2. ...3. ...

KONSEP STABILITAS EMULSI



$$\Delta F = \sigma \Delta A < 0$$

Drops coalesce spontaneously.



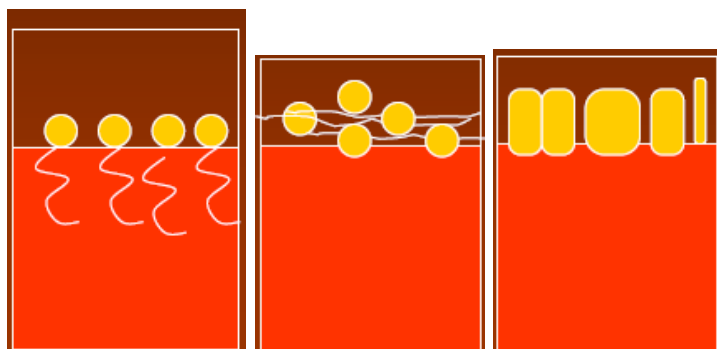
$$\Delta F = \sigma \Delta A + \text{work of desorption}$$

If the work of desorption is high, the coalescence is prevented.

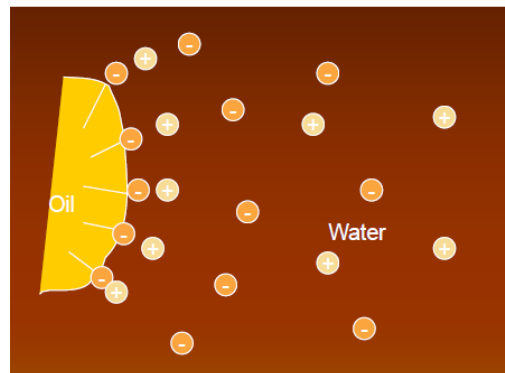
Berdasarkan gambar di atas, maka agar droplet tidak bergabung (koalisi), maka perlu EMULGATOR yang akan membantu emulsifikasi, yaitu dengan teori sebagai berikut:

1. Gambar 1: ΔF atau ΔW sering tinggi karena ukurang droplet yang sangat halus (ΔA yang tinggi) . Agar diperoleh ΔF yang rendah, untuk itu perlu dilakukan.....
2. Gambar 2: Juga dilakukan pencegahan terbentuknya koalisi yaitu dengan pembentukan lapisan yaitu:

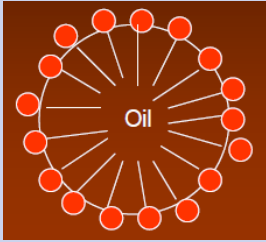
a.



b.



KLASIFIKASI EMULGATOR

Jenis	Penjelasan dan Contoh
Sintetik	<ul style="list-style-type: none">o Membentuk film monomolekuler  <ul style="list-style-type: none">o Contoh: (anionic, kationik, nonionik)
Semi sintetik dan alam	<ul style="list-style-type: none">o Membentuk film multimolekulero Contoh: (hidrokoloid)
Padatan halus	<ul style="list-style-type: none">o Membentuk film padatano Contoh:

PENYUSUNAN FORMULA EMULSI

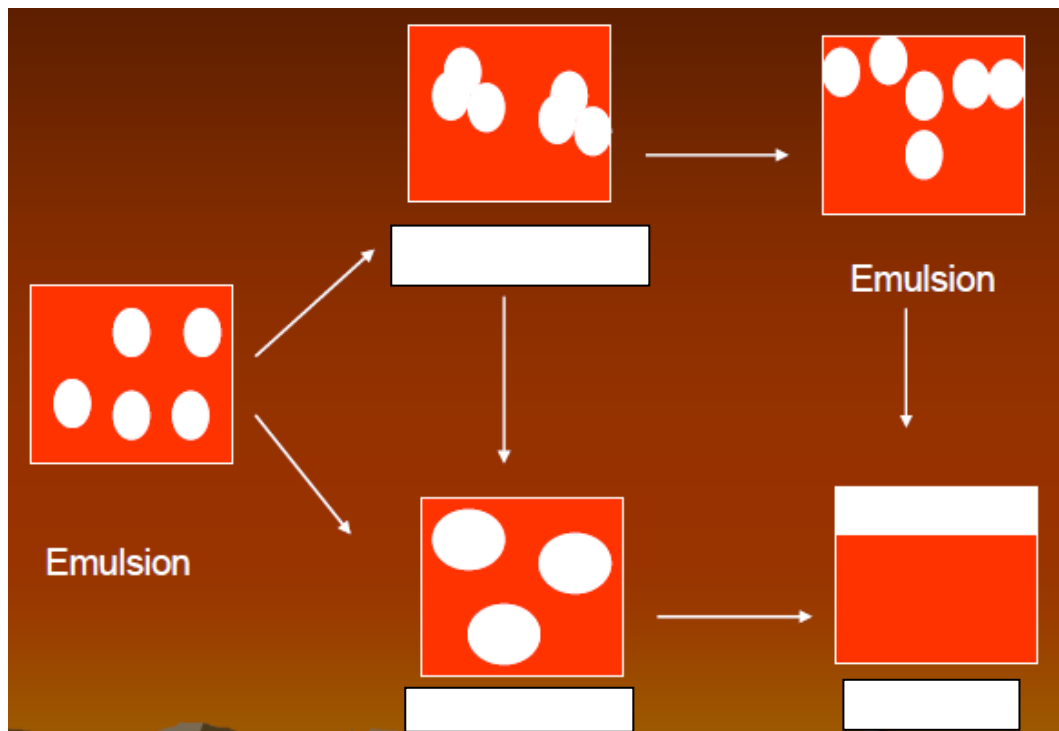
Pertimbangan	Zat Tambahan	Contoh
Berdasarkan karakteristik Suspensi (stabilitas fisik)		
Untuk meningkatkan stabilitas kimia		
Meningkatkan penampilan (organoleptis)		

METODE HLB

1. Diketahui nilai HLB surfaktan A dan B masing-masing adalah 12 dan 6. Berapa perbandingan antara kedua surfaktan (A : B) yang digunakan untuk menghasilkan suatu campuran surfaktan dengan nilai HLB 6?

2. Jika surfaktan A dan B masing-masing mempunyai nilai HLB 10 dan 4, berapakah nilai HLB campuran yang dihasilkan jika 1 bagian surfaktan A ditambahkan ke dalam 2 bagian surfaktan B?

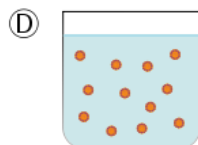
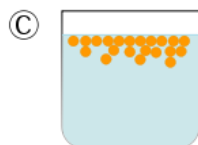
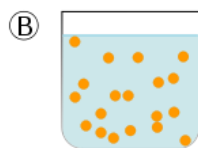
KETIDAKSTABILAN FISIK EMULSI



Tunjukkan bentuk ketidakstabilan emulsi pada gambar di atas

Bentuk lainnya: Creaming, inversi fase

Jelaskan makna gambar A s/d D dibawah ini



PEMBUATAN EMULSI

Prinsip pembuatan emulsi:

1. Memecah fase internal menjadi dengan pemberian ENERGI
2. Menstabilkannya dengan

BEDA METODE GOM BASAH DAN KERING (PEMBUATAN EMULSI SKALA LAB)

Uraian	GOM BASAH	GOM KERING
Istilah lainnya		
Perbandingan M:G:A		
Cara pencampuran MGA untuk pembentukan emulsi primer		
Cara penambahan sisa air setelah emulsi primer terbentuk		

PEMBUATAN EMULSI SKALA BESAR

Prinsip: diperlukan ENERGI untuk memecah fase internal yang diperoleh melalui PANAS dan pengadukan (AGITASI).

Panas menghasilkan energy kecil, seperti emulsifikasi dengan teknik penguapan atau teknik infersi fase

Untuk energy yang besar, diperoleh dari pengadukan (agitasi) menggunakan ALAT seperti ultrasonifier, colloidal mill, Homogenizer, mechanical stirrer, dll

Sistem emulsi dipakai pada sediaan topical seperti krim. Prinsip pembuatannya adalah:

Fase minyak dipanaskan pada suhu tinggi seperti 60 °C

Fase air juga dipanaskan pada suhu yang sama

Selagi panas tersebut, fase ditambahkan ke fase dan dibiarkan hingga

EVALUASI EMULSI

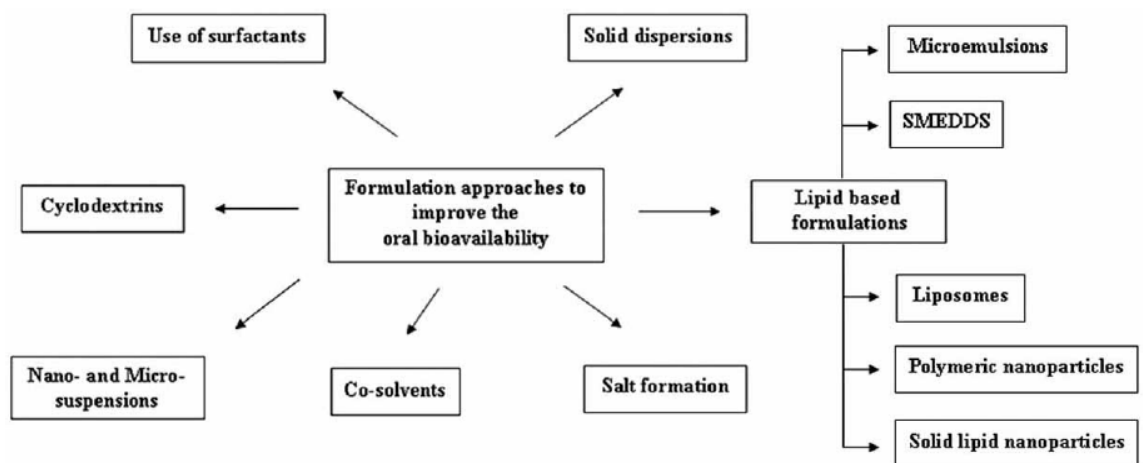
Evaluasi yang dilakukan berikut, tentukan nama alatnya:

1. Penentuan ukuran partikel →
2. Penentuan viskositas →
3. Penentuan pemisahan fase →
4. Penentuan sifat elektroporesis →

Salah satu cara uji stabilitas fisik emulsi adalah dengan metode FREEZE AND THAW

Jelaskan metode tersebut.

MIKROEMULSI



Some of the formulation approaches to improve the oral bioavailability of poorly water soluble drugs.

Komponennya:

- Zat padat hidrofobik (sukar larut)
- Surfaktan seperti tween
- Kosolven seperti propilenglikol
- Kosurfaktan seperti etanol
- Stabilizer seperti turunan pati
- Fase minyak seperti isopropil miristat, benzil benzoat

Prinsip pengerjaan:

- Pengadukan pada kecepatan tinggi
- Suhu di atas suhu kamar seperti 30-50°C
- Zat padat dilarutkan dengan pekarutnya (kosurfaktan) kemudian didispersikan dalam fase minyak → dimasukkan ke fase air dengan pengadukan menggunakan homogenizer berkecepatan tinggi → terbentuk mikroemulsi jernih dan transparan

Metode Pembuatan

1. Titration phase

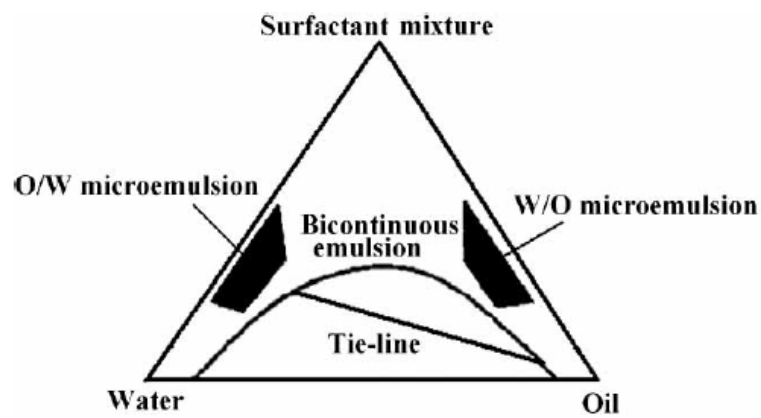
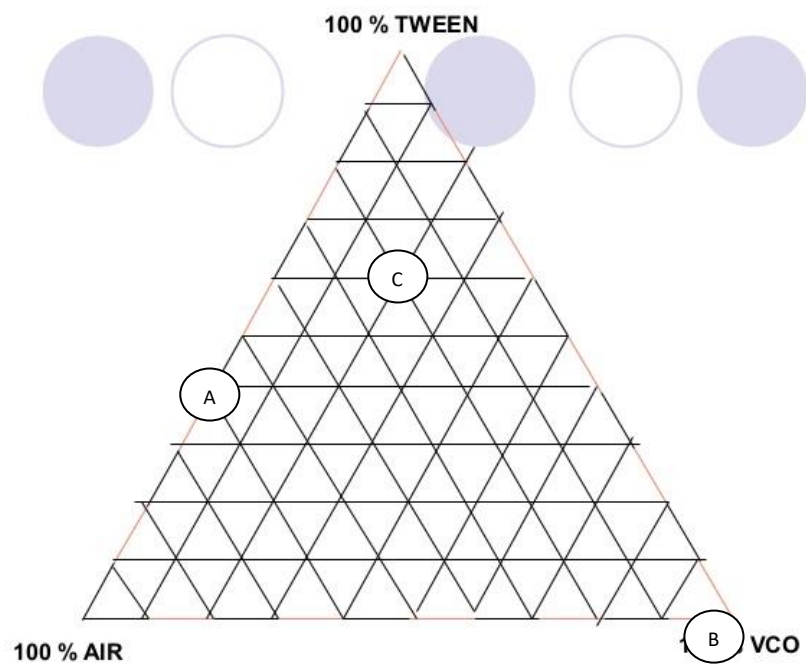


Fig. (2). Pseudoternary phase diagram of oil, water and surfactant showing microemulsion region.



Tentukan komponen dari campuran pada titik A, B dan C di atas

2. Inversi fase dengan metode PIT