

**PENUNTUN PRAKTIKUM
TEKNOLOGI SEDIAAN STERIL
(FAF 311)**



Oleh:

**Uswatul Hasanah, M.Si., Apt
Adhitya Jessica, M.Si., Apt
Fitri Rachmaini, M.Si., Apt**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS ANDALAS PADANG
2019**

KATA PENGANTAR

Dengan mengucapkan puji syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa akhirnya Diktat Praktikum Teknologi Sediaan Steril ini dapat kami wujudkan.

Maksud dari pembuatan diktat ini adalah untuk membantu mahasiswa yang melaksanakan tugas praktikum Teknologi Sediaan Steril di Program Studi S1 Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Andalas.

Penuntun praktikum ini dibuat berdasarkan percobaan dimana alat dan bahanbahan yang diperlukan disesuaikan dengan fasilitas yang ada di laboratorium. Sangat diharapkan mahasiswa membaca buku-buku literatur yang ada.

Kritik dan saran dari segala pihak akan diterima dengan senang hati demi penyempurnaan diktat praktikum ini.

Padang, Juli 2019

Tim Penyusun Panduan Praktikum
Teknologi Sediaan Steril

Daftar Isi

KATA PENGANTAR.....	2
Tata Tertib Pelaksanaan Praktikum.....	6
Studi Preformulasi	9
A. TUJUAN PRAKTIKUM.....	9
B. DASAR TEORI	9
C. TUGAS PENDAHULUAN PRAKTIKUM.....	9
D. TUGAS PRAKTIKUM.....	10
Sterilisasi Kemasan dan Sediaan Akhir.....	11
A. TUJUAN PRAKTIKUM.....	11
B. DASAR TEORI	11
C. TUGAS PENDAHULUAN PRAKTIKUM.....	12
D. TUGAS PRAKTIKUM.....	12
Formulasi Sediaan Injeksi Volume Kecil (Single Dose).....	13
A. TUJUAN PRAKTIKUM.....	13
B. FORMULA UMUM	13
C. DASAR TEORI	13
D. TUGAS PENDAHULUAN PRAKTIKUM	18
E. TUGAS PRAKTIKUM	18
Formulasi Sediaan Injeksi Volume Kecil (Multiple Dose).....	19
A. TUJUAN PRAKTIKUM.....	19
B. FORMULA UMUM	19
C. DASAR TEORI	19
D. TUGAS PENDAHULUAN PRAKTIKUM	20

E. TUGAS PRAKTIKUM	21
Formulasi Sediaan Infus	22
A. TUJUAN PRAKTIKUM.....	22
B. FORMULA UMUM	22
C. DASAR TEORI	22
D. TUGAS PENDAHULUAN PRAKTIKUM	26
E. TUGAS PRAKTIKUM	27
Obat Tetes Mata Steril.....	27
A. TUJUAN PRAKTIKUM.....	28
B. FORMULA UMUM	28
C. DASAR TEORI	28
D. TUGAS PENDAHULUAN PRAKTIKUM	30
E. TUGAS PRAKTIKUM	31
Obat Tetes Hidung Steril	32
A. TUJUAN PRAKTIKUM.....	32
B. FORMULA UMUM	32
C. DASAR TEORI	32
D. TUGAS PENDAHULUAN PRAKTIKUM	34
E. TUGAS PRAKTIKUM	34
Krim dan Salep Steril.....	36
A. TUJUAN PRAKTIKUM.....	36
B. FORMULA UMUM	36
C. DASAR TEORI	36
D. TUGAS PENDAHULUAN PRAKTIKUM	40
E. TUGAS PRAKTIKUM	40
Evaluasi Sediaan Steril	42
A. TUJUAN PRAKTIKUM.....	42

B. DASAR TEORI.....	42
C. TUGAS PENDAHULUAN PRAKTIKUM.....	42
D. TUGAS PRAKTIKUM.....	42
SISTEMATIKA PEMBUATAN JURNAL.....	43

Tata Tertib Pelaksanaan Praktikum

1. Pembagian kelompok

Praktikan dibagi menjadi beberapa kelompok yang akan digunakan selama praktikum teknologi sediaan steril.

Setiap Shift menyiapkan buku responsi dengan warna berbeda untuk masing-masing shift.

2. Tata tertib laboratorium

- a. Saat memasuki laboratorium, praktikan diharuskan telah memakai jas laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Andalas dalam keadaan bersih dan rapi.
- b. Praktikan diharuskan membawa: sarung tangan, masker, penutup kepala, sandal swallow, spatel, perkamen (sudah dipotong), korek gas, pinset, serbet, kasa steril, kapas, dan kertas pembungkus steril. Terkait sediaan yang akan dipraktikumkan, praktikan membawa wadah sediaan lengkap dengan etiket, brosur dan kemasan sekunder dan keperluan lain yang dibutuhkan.
- c. Absensi atau kehadiran :
 - Kehadiran praktikum 100%, apabila praktikan berhalangan hadir maka praktikan yang bersangkutan wajib melapor kepada dosen/asisten laboratorium selambat-lambatnya H-1 sebelum hari praktikum dan telah mencari penggantinya.
- d. Disiplin kerja
 - Datang tepat waktu
 - Alat praktikum diperiksa terlebih dahulu sebelum melakukan praktikum. Kehilangan alat setelah praktikum merupakan tanggung jawab kelompok.

- Pekerjaan dilakukan dalam kelompok masing-masing
- Tanggung jawab pengerjaan tugas merupakan tanggung jawab bersama
- Bekerja dengan efisien dan higienis
- Sebelum mengakhiri praktikum, semua peralatan dan kondisi laboratorium berada dalam keadaan bersih dan rapi kembali.

e. Tugas praktikum

- Nama zat aktif yang akan dibuat sediaan akan diberikan 1 minggu sebelum praktikum sediaan tersebut
- Jurnal praktikum (modul 3 s/d 8) dibuat per kelompok sesuai dengan format terlampir dan dikumpul paling lambat 3 hari setelah menerima nama zat aktif. Halaman terakhir jurnal digunakan untuk menjawab pertanyaan tugas pendahuluan praktikum (modul 1 s/d 9).
- Setiap kelompok melakukan produksi sediaan yang ditugaskan
- Data percobaan setiap materi praktikum dibuat dalam bentuk laporan per kelompok praktikum dan dikumpul 1 minggu setelah selesai praktikum
- Pada tengah praktikum akan diadakan UTS dan pada akhir praktikum akan dilakukan UAS dalam bentuk OSPE.

3. Modul praktikum teknologi sediaan steril meliputi:

- 1) Studi preformulasi
- 2) Sterilisasi wadah dan sediaan
- 3) Injeksi (volume kecil) *single dose*
- 4) Injeksi (volume kecil) *multiple dose*
- 5) Infus
- 6) Tetes mata

- 7) Tetes hidung
- 8) Salep dan krim steril
- 9) Uji kualitas produk steril

4. Isi Iaporan

I. Tujuan Praktikum

II. Landasan Teori

III. Pembuatan Sediaan

- a. Preformulasi
- b. Perhitungan dan Penimbangan
- c. Cara Kerja
- d. Evaluasi Kualitas Sediaan

IV. Data dan Hasil

- a. Data dan Pembahasan
- b. Etiket
- c. Brosur

V. Kesimpulan VI.

Daftar Pustaka

Studi Preformulasi

A. TUJUAN PRAKTIKUM

Mahasiswa dapat melakukan studi preformulasi untuk sediaan steril.

B. DASAR TEORI

Pembuatan suatu sediaan farmasi tentu melibatkan campuran bahan aktif dan eksipien, serta teknis produksi tertentu. Maka perlu diketahui sifat fisika-kimia bahan-bahan secara lengkap, agar bisa ditentukan formula dan teknik pemrosesan yang tepat untuk digunakan. Diharapkan bisa dihasilkan suatu sediaan parenteral yang memenuhi syarat : mutu, khasiat, keamanan.

Preformulasi merupakan suatu kegiatan yang dilakukan sebelum kegiatan formulasi yaitu melakukan tinjauan pustaka untuk mengenali sifat fisika dan kimia dari bahan obat yang akan diformulasi menjadi bentuk sediaan. Resiko yang dapat terjadi jika proses produksi sediaan obat dilakukan tanpa proses preformulasi sebelumnya adalah inkompatibilitas baik yang *reversible* maupun *irreversible*. Contoh fenomena fisikokimia yang reversible diantaranya: terbentuknya endapan, gas, perubahan warna, kekeruhan, viskositas, dan lapisan cair yang tidak bercampur. Sedangkan fenomena yang terkait stabilitas terjadi lebih lambat dan bersifat *irreversible* seperti: penguraian senyawa obat dalam sediaan oleh reaksi hidrolisis, oksidasi, dan sebagainya. Fenomena ini dapat terlihat secara visual ataupun tidak.

Studi preformulasi untuk sediaan parenteral pada dasarnya sama dengan studi preformulasi untuk sediaan non steril. Perbedaan untuk sediaan parenteral terletak pada pertimbangan pengaruh cara sterilisasi terhadap kualitas sediaan obat, misalnya: untuk sediaan yang mengalami sterilisasi otoklaf, dimana sediaan akan mengalami pemanasan, maka perlu dipertimbangkan pemilihan metode sterilisasi lain untuk bahan-bahan yang tidak stabil terhadap panas karena kenaikan suhu sering mempercepat terjadinya reaksi kimia yang mungkin saja akan menguraikan bahan-bahan tidak tahan panas.

C. TUGAS PENDAHULUAN PRAKTIKUM

1. Buat studi preformulasi untuk sediaan tetes mata kloramfenikol 0,5% sebanyak 10 mL dan tentukan eksipien yang dibutuhkan serta metode setrilisasi yang sesuai!

(gunakan format preformulasi terlampir)

2. Tuliskan 10 literatur yang biasa digunakan untuk sumber data preformulasi suatu sediaan farmasi!

D. TUGAS PRAKTIKUM

Lakukan studi preformulasi (format terlampir) untuk sediaan yang ditugaskan (nama sediaan diberikan saat praktikum)

Sterilisasi Kemasan dan Sediaan Akhir

A. TUJUAN PRAKTIKUM

Mahasiswa dapat melakukan proses sterilisasi untuk kemasan maupun produk jadi steril.

B. DASAR TEORI

Sediaan farmasi steril adalah sediaan farmasi yang memenuhi syarat bebas dari mikroorganisme disamping syarat fisika dan kimia. Pencucian bertujuan untuk membersihkan pengemas atau wadah dari lemak, partikel, bakteri, dan pirogen. Bahan yang dapat digunakan dalam pencucian antara lain alkali, detergen, purified water (PW), aqua demineralisasi (DI) yang disaring, non-pyrogen water, dan air untuk injeksi (WFI).

Sterilisasi adalah suatu proses untuk menghilangkan, mematikan, atau menghancurkan semua bentuk mikroorganisme hidup baik yang pathogen maupun tidak, bahkan dalam bentuk vegetatif (spora) dari suatu objek atau bahan. Dengan sterilisasi akan diperoleh objek atau bahan yang steril. Pada umumnya suatu proses yang dapat menghancurkan zat hidup juga mampu menyebabkan beberapa kerusakan pada obyek yang disterilkan. Dalam pembuatan sediaan parenteral maka metode sterilisasi apa yang akan digunakan tergantung apakah obat tahan panas atau tidak. Cara-cara sterilisasi yang lazim dipakai yaitu:

1. Pemanasan kering
2. Pemanasan basah
3. Menggunakan zat kimia
4. Penyinaran
5. Penyaring bakteri
6. Pembuatan secara aseptis

Lama sterilisasi ditentukan oleh :

- Bentuk alat yang akan disterilkan
- Jenis alat yang akan disterilkan
- Sifat zat yang akan disterilkan

- Kecepatan tercapainya suhu penyeterilan yang merata pada seluruh alat atau obat yang disterilkan

C. TUGAS PENDAHULUAN PRAKTIKUM

1. Jelaskan metode sterilisasi yang sering digunakan pada proses produksi sediaan steril!
2. Jelaskan jenis-jenis kemasan yang lazim digunakan untuk sediaan steril!
3. Kelompokkan masing-masing wadah dan kemasan berdasarkan metode sterilisasi yang sesuai!

D. TUGAS PRAKTIKUM

Lakukan sterilisasi untuk semua alat, bahan dan produk yang disediakan di laboratorium.

Formulasi Sediaan Injeksi Volume Kecil (Single Dose)

A. TUJUAN PRAKTIKUM

Mahasiswa dapat membuat sediaan larutan injeksi volume kecil (*single dose*) dan melakukan pengujian kualitas sediaan yang dihasilkan.

B. FORMULA UMUM

R/ Zat aktif
 Pembawa
 Zat tambahan Zat

tambahan ini dapat berupa :

- Pengatur tonisitas
- Pengatur pH (dapar)
- Antioksidan
- Anestetik lokal
- Zat pengompleks *Suspending agent*

C. DASAR TEORI

Steril berarti keadaan yang bebas dari mikroorganisme, baik bentuk vegetatif, non vegetatif (spora), patogen maupun non patogen. Secara teoretis, steril artinya absolut bebas dari mikroorganisme. Tidak ada istilah sebagian steril atau hampir steril. Pada kenyataannya, istilah steril bukan mutlak bebas mikroba 100%, namun, suatu obat dapat dikatakan steril apabila memenuhi persyaratan uji sterilitas.

Suatu sediaan disyaratkan harus steril, karena obat-obat ini akan berhubungan langsung dengan bagian tubuh yang rentan terhadap infeksi, seperti darah, mata, dan sebagainya. Berbeda dengan rute per oral, dimana proses pencegahan infeksi akan terjadi di saluran cerna. Penyuntikan sediaan yang terkontaminasi oleh mikroorganisme hidup (apalagi yang patogen), akan menimbulkan banyak masalah dan komplikasi, terutama terhadap pasien yang sedang sakit. Penyakit hepatitis dapat ditularkan dari seorang pasien kepada pasien lain, melalui jarum suntik bekas digunakan yang tidak disterilkan dengan baik. Kontaminasi mikroba ini juga sangat

berbahaya pada penggunaan obat untuk luka terbuka, luka bakar, obat mata, dan obat-obat lain yang akan digunakan untuk selaput mukosa tubuh.

Menurut Farmakope Indonesia V, injeksi adalah larutan yang diberikan secara parenteral. Walaupun secara terminologi injeksi adalah berupa larutan, tapi beberapa sediaan injeksi juga dapat berupa suspensi. Sediaan injeksi berupa suspensi ini tidak bisa diberikan dengan rute intravena dan intratekal. Sehingga secara umum dapat didefinisikan bahwa injeksi adalah sediaan steril berupa larutan, suspensi, emulsi, atau serbuk yang harus dilarutkan atau disuspensikan lebih dahulu sebelum digunakan (disuntikkan) dengan cara merobek jaringan, ke dalam kulit atau melalui kulit atau selaput lendir.

Perhitungan Tonisitas

Metode Turunnya Titik Beku

$$\text{METODE I} \rightarrow W = \frac{0,52 - a}{b}$$

Keterangan:

W = Jumlah (g) bahan pembantu isotoni dalam 100 ml larutan

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

1% b/v b = Turunnya titik beku air yang dihasilkan oleh 1% b/v bahan pembantu isotonis

*** jika konsentrasi tidak dinyatakan, a = 0 (tidak ditambahkan pengisotonis)

$$\text{METODE II} \rightarrow Tb = \frac{K m.n.1000}{M.L}$$

Keterangan :

Tb = turunnya titik beku larutan terhadap pelarut murninya

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

(g) n = jumlah ion

M = berat molekul zat terlarut

L = massa pelarut (g)

Ekivalensi NaCl

Didefinisikan sebagai suatu faktor yang dikonversikan terhadap sejumlah tertentu zat terlarut terhadap jumlah NaCl yang memberikan efek osmotik yang sama. Misalnya ekivalensi NaCl asam borat 0,55 berarti 1 g asam borat di dalam larutan memberikan jumlah partikel yang sama dengan 0,55 g NaCl.

$$\text{METODE WELLS} \rightarrow L = \frac{I}{C}$$

Keterangan :

L = turunya titik beku MOLAL

I = turunya titik beku akibat zat terlarut (oC)

C = Konsentrasi molal zat terlarut

Oleh karena itu zat aktif dengan tipe ionik yang sama dapat menyebabkan turunya titik beku molal yang sama besar, maka Wells mengatasinya dengan menggolongkan zat-zat tersebut menjadi beberapa kelompok sesuai dengan jumlah ion yang dihasilkan.

$$\text{METODE LAIN} \rightarrow E = \frac{17 \times L}{M}$$

Keterangan :

E = ekivalensi NaCl

L = turunya titik beku molal

M = berat molekul zat.

Metode L_{iso}

$$\text{Rumus} \rightarrow \Delta T_f = L_{iso} \times \frac{\text{Berat} \times 1000}{BM \times V}$$

Keterangan :

ΔT_f = penurunan titik beku

L_{iso} = harga tetapan; non elektrolit =1,86 ; elektrolit lemah =2 ; univalen =3,4

BM = berat molekul

V = volume larutan dlm mL

Berat = dalam gram zat terlarut

Contoh Perhitungan Tonisitas :

Cara ekivalensi

R / Ranitidin HCl	27,9 mg
Na ₂ HPO ₄ anhidrat	0,98 mg
KH ₂ PO ₄	1,5 mg
Aqua pro injection	ad 1 mL

Ranitidin HCl

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

$$E^{3\%} = 0,16 \text{ (FI Ed. IV) Na}_2\text{HPO}_4$$

anhidrat

$$0,98 \text{ mg/mL} \sim (\text{BM Na}_2\text{HPO}_4 \text{ dihidrat} / \text{BM Na}_2\text{HPO}_4 \text{ anhidrat}) \times 0,98$$

$$= (159,96 / 141,96) \times 0,98$$

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

$$0,11 \text{ g/100 mL}$$

$$= 0,11\% E_{0,5\%}$$

$$= 0,44 \text{ (FI Ed. IV)}$$

KH₂PO₄

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

$$E^{0,5\%} = 0,48 \text{ (FI Ed. IV)}$$

Zat	E	Jumlah zat dalam 100 mL (g)	Kesetaraan NaCl
Ranitidin HCl	0,16	2,79	0,4464
Na ₂ HPO ₄ dihidrat	0,44	0,11	0,0484
KH ₂ PO ₄	0,48	0,15	0,0720

NaCl yang ditambahkan agar isotonis :

$$= 0,9 - (0,4464 + 0,0484 + 0,0720)$$

$$= 0,3332 \text{ g/ 100 mL}$$

$$\text{NaCl yang ditambahkan dalam 1 mL} = \underline{3,3 \text{ mg/mL}}$$

Cara penurunan titik beku

Zat	$\Delta T_f 1\%$	Konsentrasi zat (%)	Kons. Zat X ΔT_f
Ranitidin HCl	0.1	2.79	0.279
Na ₂ HPO ₄ dihidrat	0.24	0.11	0.0264
KH ₂ PO ₄	0.25	0.15	0.0375
Jumlah			0.3429 ~ 0.34

ΔT_f isotonis = 0,52 agar isotonis, ΔT_f yang

ditambahkan = 0,52 – 0,34

$$= 0,18$$

Setara dengan NaCl
$$= \frac{0,18}{0,52} \times \frac{0,9 \text{ g}}{100 \text{ mL}}$$

$$= 0,31 \text{ g}/100 \text{ mL}$$

$$= 3,1 \text{ mg}/\text{mL}$$

Jadi NaCl yang ditambahkan agar larutan isotonis sebanyak 3,1 mg/mL

Kapasitas Dapar (Diktat Kuliah Steril, 162-163)

Kapasitas dapar adalah kemampuan tidak berubahnya pH dengan penambahan sedikit asam atau sedikit basa.

Rumus

$$\beta = \frac{\alpha\beta}{\alpha_{pH}} = 2,303 \frac{C \cdot K_a \cdot [H_3O^+]}{\{K_a + [H_3O^+]\}^2}$$

Keterangan:

B = kapasitas dapar

αB = perubahan konsentrasi asam atau basa

α_{pH} = perubahan pH

C = konsentrasi molar larutan dapar

Ka = konstanta disosiasi larutan dapar

Kapasitas dapar dapat dihitung dengan persamaan *Henderson-Hasselbach* :

$$pH = pKa + \frac{[garam]}{[asam]}$$

D. TUGAS PENDAHULUAN PRAKTIKUM

1. Jelaskan jenis, cara dan kriteria penerimaan evaluasi kualitas yang dilakukan pada sediaan steril injeksi *single dose*!
2. Apa beda uji kejernihan dengan uji bebas partikel? Dan bagaimana cara melakukan pengujian tersebut?

E. TUGAS PRAKTIKUM

1. Lakukan studi preformulasi (format terlampir) untuk sediaan injeksi volume kecil *single dose* yang akan dibuat
2. Siapkan alat dan bahan yang dibutuhkan untuk pembuatan sediaan injeksi *single dose*, seperti:
 - a. Autoklaf
 - b. Oven
 - c. Timbangan
 - d. Spatel
 - e. Kaca arloji
 - f. Gelas piala
 - g. Ampul
 - h. Zat aktif dan excipien untuk masing-masing sediaan
 - i. Pelarut/pembawa
3. Lakukan sterilisasi untuk alat-alat yang digunakan dengan metode yang sesuai.

4. Lakukan proses produksi sediaan injeksi volume kecil *single dose* dan evaluasi sediaan akhir sesuai ketentuan farmakope.

Formulasi Sediaan Injeksi Volume Kecil (Multiple Dose)

A. TUJUAN PRAKTIKUM

Mahasiswa dapat membuat sediaan larutan injeksi volume kecil (*multiple dose*) dan melakukan pengujian kualitas sediaan yang dihasilkan.

B. FORMULA UMUM

R/ Zat aktif
 Pembawa
 Zat tambahan Zat

tambahan ini dapat berupa :

- Pengatur tonisitas
- Pengatur pH (dapar)
- Antioksidan
- Anestetik lokal
- Zat pengompleks
- Suspending agent*

C. DASAR TEORI

Suspensi adalah sediaan yang mengandung bahan obat padat dalam bentuk halus dan tidak larut, terdispersi dalam cairan pembawa. zat yang terdispersi harus halus, tidak boleh cepat mengendap, dan bila digojok perlahan endapan harus segera terdispersi kembali. dapat ditambahkan zat tambahan untuk menjamin stabilitas suspensi tetapi kekentalan suspensi harus menjamin sediaan mudah digojok dan dituang.

Faktor-faktor yang mempengaruhi stabilitas suspensi :

1. ukuran partikel

2. banyak sedikitnya partikel bergerak
3. tolak menolak partikel karena adanya muatan listrik pada partikel
4. konsentrasi *suspending agent*

Tipe suspensi:

- Sistem flokulasi partikel terikat lemah, cepat mengendap. pada penyimpanan tidak terbentuk cake dan mudah tersuspensi kembali. Partikel merupakan agregat yang bebas, ujud, kurang menyenangkan sebab sedimentasi cepat terjadi sehingga bagian atasnya tampak cairan jernih dan nyata.
- Sistem deflokulasi partikel mengendap perlahan-lahan dan akhirnya membentuk cake yang keras dan sukar tersuspensi kembali. Partikel suspensi dalam keadaan terpisah satu sama lain, ujud menyenangkan karena zat tersuspensi stabil dalam waktu relatif lama. Pada bagian atas berkabut dan tampak adanya endapan.

Injeksi biasanya dikemas dalam kemasan berupa ampul untuk dosis tunggal atau vial untuk dosis berganda. Volume sediaan berkisar antara 0,1-20 mL. Dalam Farmakope Indonesia bentuk sediaan injeksi dapat dilihat dari judul monografi yang mengandung kata-kata seperti: injeksi AAA; BBB steril; CCC untuk disuntikkan; suspensi DDD steril; dan EEE steril untuk disuspensikan. Setiap penamaan sediaan injeksi memiliki bentuk sediaan yang berbeda.

Seperti halnya sediaan suspensi yang ditujukan untuk penggunaan per-oral, sediaan suspensi steril juga dapat berupa suspensi yang sudah dicampur dengan pembawanya, maupun suspensi yang berada dalam bentuk kering yang perlu direkonstitusi terlebih dahulu sebelum digunakan. Pemilihan bentuk sediaan akan terkait dengan stabilitas zat aktif dalam sediaan.

D. TUGAS PENDAHULUAN PRAKTIKUM

1. Jelaskan perbedaan bentuk sediaan dari monografi injeksi dalam Farmakope Indonesia dengan penamaan sebagai berikut:

- a. injeksi AAA;
 - b. BBB steril; dan
 - c. suspensi CCC steril
2. Jelaskan jenis, cara dan kriteria penerimaan evaluasi kualitas yang dilakukan pada sediaan steril injeksi *multiple dose*!
 3. Jelaskan cara untuk sterilisasi CMC-Na!

E. TUGAS PRAKTIKUM

1. Lakukan studi preformulasi (format terlampir) untuk sediaan injeksi *multiple dose* yang akan dibuat
2. Siapkan alat dan bahan yang dibutuhkan untuk pembuatan sediaan injeksi *multiple dose*, seperti:
 - a. Autoklaf
 - b. Oven
 - c. Timbangan
 - d. Spatel
 - e. Kaca arloji
 - f. Gelas piala
 - g. Vial dan tutup karet
 - h. Zat aktif dan eksipien Pelarut/pembawa
3. Lakukan sterilisasi untuk alat-alat yang digunakan dengan metode yang sesuai.
4. Lakukan proses produksi sediaan injeksi volume kecil *multiple dose* dan evaluasi sediaan akhir sesuai ketentuan farmakope.

Formulasi Sediaan Infus

A. TUJUAN PRAKTIKUM

Mahasiswa dapat membuat formula sediaan larutan infus dan melakukan pengujian kualitas sediaan infus yang dihasilkan.

B. FORMULA UMUM

R/ Zat berkhasiat
 Zat tambahan (pengisotonis, adjust pH)
 Pembawa

C. DASAR TEORI

Menurut Farmakope, infus intravena merupakan sediaan steril berupa larutan atau emulsi, bebas pirogen dan sedapat mungkin dibuat isotonis terhadap darah, disuntikkan langsung ke dalam vena dalam volume relatif banyak.

Preformulasi

Hal-hal yang perlu diperhatikan dalam pembuatan sediaan infus parenteral :

1. Faktor Fisiologi

Karakteristik cairan infus (*Pharmaceutical Codex ed.12 p 427*)

Konsentrasi zat biasa dinyatakan dalam osmol atau miliosmol. Parameter yang biasa digunakan adalah aktivitas osmotik dan dinyatakan dalam terminologi osmolalitas (jumlah osmol zat terlarut per kg pelarut), osmolaritas (jumlah osmol zat terlarut per liter larutan), dan isotonisitas.

2. Tekanan Osmosa

Adalah tekanan yang dibutuhkan untuk menghindari proses osmosis terjadi (perpindahan pelarut melalui membran permeabel yang memisahkan 2 kompartemen larutan dengan osmolaritas berbeda)

$$M \text{ osmol/L} = \frac{g/L \text{ zat terlarut}}{BM \text{ zat terlarut}} \times 1000 \times \text{jumlah ion}$$

Contoh:

Diketahui: Larutan 0,9% NaCl

BM = 58,5

NaCl \square Na⁺ + Cl⁻ jumlah ion = 2

Ditanya : M osmolaritas NaCl = ?

Jawab :

Larutan 0,9% NaCl = 0,9 g/100 mL = 9 g/L

$$M \text{ osmole/L} = \frac{9}{58,5} \times 1000 \times 2$$
$$= \underline{307,7 \text{ M osmol/L}}$$

Hubungan Antara Osmolaritas Dan Tonisitas

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

Kebutuhan anion dan kation tubuh

Beberapa komponen yang menunjang fisiologi tubuh dapat diberikan dalam bentuk sediaan parenteral volume besar yaitu air, elektrolit, karbohidrat, asam amino, lipida, vitamin, dan mineral.

Elektrolit	Intravaskular (m eq / L)	Interstitial (m eq / L)	Intraseluler (m eq / L)
Na ⁺	142	145	10

K ⁺	4	4	160
Ca ²⁺	5	5	2
Mg ²⁺	2	2	26
Cl ⁻	102	115	2
HCO ₃ ⁻	27	30	8
HPO ₄ ²⁻	2	2	120
SO ₄ ²⁻	1	1	20
Asam organik	6	7	-
Protein	16	1	48

Faktor Fisikokimia a) Kelarutan

Pada umumnya obat-obatan yang digunakan untuk membuat sediaan parenteral volume besar adalah senyawa mudah larut, sehingga kelarutan tidak menjadi hambatan dalam formulasi.

Kelarutan menjadi hal yang harus diperhatikan apabila sediaan parenteral volume besar dipakai sebagai pembawa obat lain, atau terjadinya kristal pada beberapa zat (contoh : manitol 13 g dalam 100 mL air pada suhu < 14°C maka cenderung untuk mengendap □ membentuk kristal)

Cara pembuatan juga berpengaruh terhadap kelarutan, misalnya pada larutan SUBI “G”

R/ Asam sitrat monohidrat 2,65 g

Na sitrat dihidrat (tribasik) 0,808 g

MgO anhidrat 0,384 g Aquadest

ad 100 mL

Pembuatan : Asam asetat dan Na sitrat dilarutkan dulu dalam air sehingga diperoleh pH rendah lalu ditambah sedikit demi sedikit MgO sambil dikocok. **b)**

pH pH sediaan perlu diperhatikan mengingat pH yang tidak tepat dapat menyebabkan :

1. Berpengaruh pada tubuh terutama darah
2. Berpengaruh pada kestabilan obat
3. Berpengaruh pada wadah terutama wadah gelas, plastik, dan tutup karet.

pH darah normal adalah 7,35-7,45 sehingga bila sediaan parenteral volume besar mempunyai pH di luar batas tersebut dapat beresiko menyebabkan masalah pada tubuh. Pengaturan pH sangat penting artinya dalam mempersiapkan sediaan farmasi terutama dalam sediaan-sediaan parenteral. Pengaturan pH ini dapat mencegah kemungkinan yang merugikan dari sediaan obat suntik tersebut.

Pengaturan pH akan memberikan beberapa keuntungan seperti : (*G. Agoes, Larutan Parenteral, p59-61*)

1. akan dapat menjamin stabilitas larutan obat suntik
2. mencegah perubahan warna dari larutan obat suntik
3. mengurangi sifat merangsang dari bahan berkhasiat
4. untuk mendapatkan efek terapi yang optimal dalam pengobatan
5. menghindari kemungkinan terjadinya reaksi-reaksi sediaan yang telah selesai.

Obat-obat suntik sebaiknya mempunyai pH yang mendekati pH fisiologi 7,4 yang berarti isohidris dengan darah dan cairan tubuh lainnya. Tetapi dalam pelaksanaannya hal ini sulit karena kebanyakan obat tidak stabil pada pH ini.

Tujuan utama pengaturan pH dalam sediaan injeksi adalah untuk meningkatkan stabilitas sehingga obat-obat tersebut tetap mempunyai aktivitas dan potensi, jadi bukan untuk membuat pH larutan tersebut mendekati pH fisiologi tetapi apabila hal ini bisa diupayakan maka akan lebih baik.

Kendala penggunaan dapar dalam formula diantaranya mengakibatkan larutan menjadi cenderung hipertonis, meskipun tidak begitu merugikan. Yang perlu diperhatikan adalah dapar yang jauh menyimpang dari pH 7,4, hal ini akan menghambat penyerapan obat, karena penyerapan baru akan terjadi apabila kapasitas dapar telah ditiadakan. Larutan yang tidak didapar boleh berada dalam rentang pH 3-5 sedangkan untuk larutan yang didapar sebaiknya dikondisikan

di sekitar pH 5,5-7,5 agar waktu yang dibutuhkan untuk menghilangkan pengaruh zat pendapar tidak terlalu lama.

c) Pembawa

Sediaan parenteral volume besar pada umumnya menggunakan pembawa air, selain itu juga dapat memakai emulsi lemak intravena yang diberikan sendiri atau dikombinasikan dengan asam amino dan/atau dekstrosa dengan syarat partikel tidak boleh lebih besar dari 0,5 μm .

d) Cahaya dan Suhu

Cahaya dan suhu dapat mempengaruhi kestabilan obat, misalnya, vitamin C harus disimpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya atau larutan mengandung dekstrosa dengan kadar tinggi harus dijauhkan dari suhu tinggi.

e) Faktor Kemasan

Bahan pembuat wadah sangat berpengaruh terhadap kestabilan obat parenteral volume besar, seperti gelas, plastik, dan tutup karet. Kemasan yang dipilih harus mempertimbangkan stabilitas sediaan, terutama sediaan parenteral volume besar.

3. Stabilisator pada sediaan parenteral volume besar

Bahan penambah seperti dapar, antioksidan, komplekson jarang ditambahkan pada sediaan parenteral volume besar.

D. TUGAS PENDAHULUAN PRAKTIKUM

1. Anda akan membuat suatu sediaan infus dengan komposisi:

Tiap 100 mL larutan mengandung:

NaCl	860 mg
KCl	30 mg
CaCl ₂	33 mg
API ad	100 ml

Hitunglah:

- a. Tonisitas larutan tersebut.
- b. Berapa banyak NaCl yang harus dikurangi/ditambah dalam 500 mL untuk membuat larutan tersebut isotonis?
2. Apa yang dimaksud dengan pirogen dan apa bahayanya jika suatu sediaan steril tidak bebas dari pirogen?
3. Bagaimana cara menghilangkan pirogen dan cara pengujian apakah suatu sediaan sudah bebas pirogen atau belum secara *in vitro*?

E. TUGAS PRAKTIKUM

1. Lakukan studi preformulasi (format terlampir) untuk sediaan infus yang akan dibuat
2. Siapkan alat dan bahan yang dibutuhkan untuk pembuatan sediaan infus, seperti:
 - a. Autoklaf
 - b. Oven
 - c. Timbangan
 - d. Spatel
 - e. Kaca arloji
 - f. Gelas piala
 - g. Zat aktif dan eksipien Pelarut/pembawa
3. Lakukan sterilisasi untuk alat-alat yang digunakan dengan metode yang sesuai.
4. Lakukan proses produksi sediaan injeksi volume besar dan evaluasi sediaan akhir sesuai ketentuan farmakope.

Obat Tetes Mata Steril

A. TUJUAN PRAKTIKUM

Mahasiswa dapat membuat formula sediaan obat tetes mata steril dan melakukan pengujian kualitas sediaan yang dihasilkan.

B. FORMULA UMUM

R/ Zat aktif

Bahan pembantu (*Pengawet, Pendapar, Surfaktan, Pengisotonis, Peningkat viskositas, Antioksidan, Pensuspensi*)

C. DASAR TEORI

Sediaan tetes mata merupakan sediaan steril meskipun pemberiannya bukan dengan cara diinjeksikan. Obat tetes mata akan kontak langsung dengan mukosa di mata, sehingga sediaan ini diharuskan steril untuk menghindari resiko infeksi. Selain itu, mayoritas sediaan tetes mata dibuat dalam kemasan *multiple dose*, sehingga diperlukan beberapa eksipien untuk menjaga kualitas sediaan selama pemakaian.

Berikut adalah beberapa contoh zat tambahan yang digunakan pada sediaan obat tetes mata:

Pengawet

Pengawet yang dipilih seharusnya mencegah dan membunuh pertumbuhan mikroorganisme selama penggunaan. Pengawet yang sesuai untuk larutan obat tetes mata hendaknya memiliki sifat sebagai berikut (*AOC, 234*):

1. Bersifat bakteriostatik dan fungistatik. Sifat ini harus dimiliki terutama terhadap *Pseudomonas aeruginosa*.
2. Non iritan terhadap mata (jaringan okuler yaitu kornea dan konjungtiva).
3. Kompatibel terhadap bahan aktif dan zat tambahan lain yang dipakai.
4. Tidak memiliki sifat alergen dan mensensitisasi.
5. Dapat mempertahankan aktivitasnya pada kondisi normal penggunaan sediaan.

Golongan pengawet pada sediaan tetes mata

Jeni	Konsentrasi	Inkompatibilitas	Keterangan
Senyawa amonium kuartener : Benzalkonium klorida	0,004–0,02% (biasanya 0,01%)	Sabun, surfaktan anionik, salisilat, nitrat, fluorescein natrium.	Paling banyak dipakai untuk sediaan optalmik. Efektivitasnya ditingkatkan dengan penambahan EDTA 0,02%.
Senyawa merkuri nitrat : Fenil merkuri nitrat Thiomersal	0,01–0,005% 0,005%	Halida tertentu dengan fenilmerkuri asetat	Biasanya digunakan sebagai pengawet dari zat aktif yang OTT dengan benzalkonium klorida
Parahidroksi benzoat : Nipagin, Nipasol	Nipagin 0,18% + Nipasol 0,02%	Diadsorpsi oleh makromolekul, interaksi dengan surfaktan nonionik	Jarang digunakan; banyak digunakan untuk mencegah pertumbuhan jamur, dalam dosis tinggi mempunyai sifat antimikroba yang lemah.
Fenol : Klorobutanol	0,5 – 0,7%	Stabilitasnya pH dependent; aktivitasnya tercapai pada konsentrasi dekat kelarutan max	Akan berdifusi melalui kemasan polietilen <i>low-density</i>
Alkohol aromatik : Feniletil alkohol	0,5 - 0,9%	Kelarutan dalam air rendah	Akan berdifusi melalui kemasan polietilen <i>low-density</i> , kadang2 digunakan dalam kombinasi dengan pengawet lain.

Kombinasi pengawet yang biasanya digunakan adalah :

- Benzalkonium klorida + EDTA
- Benzalkonium klorida + Klorobutanol/ feniletilalkohol/ fenilmerkuri nitrat
- Klorobutanol + EDTA/ paraben

- Tiomerasol + EDTA
- Feniletilakohol + paraben

Pengisotonis

Pengisotonis yang dapat digunakan adalah NaCl, KCl, glukosa, gliserol dan dapar (*Codex, 161-165*). Rentang tonisitas yang masih dapat diterima oleh mata

:

FI IV : 0,6 – 2,0%

RPS dan RPP : 0,5 – 1,8%

AOC : 0,9 – 1,4%

Codex dan Husa : 0,7 – 1,5% Tapi usahakan berada pada rentang 0,6 – 1,5%

Pendapar

Secara ideal, larutan obat mata mempunyai pH dan isotonisitas yang sama dengan air mata. Hal ini tidak selalu dapat dilakukan karena pada pH 7,4 banyak obat yang tidak cukup larut dalam air. Sebagian besar garam alkaloid mengendap sebagai alkaloid bebas pada pH ini. Selain itu banyak obat tidak stabil secara kimia pada pH mendekati 7,4 (*FI III, 13*). Tetapi larutan tanpa dapar antara pH 3,5 – 10,5 masih dapat ditoleransi walaupun terasa kurang nyaman. Di luar rentang pH ini dapat terjadi iritasi sehingga mengakibatkan peningkatan lakrimasi (*Codex, 161165*). Rentang pH yang masih dapat ditoleransi oleh mata menurut beberapa pustaka : 4,5 – 9,0 menurut *AOC*; 3,5 – 8,5 menurut *FI IV*.

PERHITUNGAN

Cara perhitungan tonisitas dan dapar lihat di Modul INJEKSI dan INFUS

D. TUGAS PENDAHULUAN PRAKTIKUM

1. Jelaskan persyaratan yang harus dipenuhi oleh tetes mata!
2. Apakah tetes mata harus bebas pirogen?
3. Tuliskan kelebihan bentuk sediaan tetes mata dibandingkan dengan sediaan salep/krim mata!

E. TUGAS PRAKTIKUM

1. Lakukan studi preformulasi (format terlampir) untuk sediaan tetes mata yang akan dibuat
2. Siapkan alat dan bahan yang dibutuhkan untuk pembuatan sediaan tetes mata, seperti:
 - a. Autoklaf
 - b. Oven
 - c. Timbangan
 - d. Spatel
 - e. Kaca arloji
 - f. Gelas piala
 - g. Zat aktif dan eksipien Pelarut/pembawa
3. Lakukan sterilisasi untuk alat-alat yang digunakan dengan metode yang sesuai.
4. Lakukan proses produksi sediaan tetes mata dan evaluasi sediaan akhir sesuai ketentuan farmakope.

Obat Tetes Hidung Steril

A. TUJUAN PRAKTIKUM

Mahasiswa dapat membuat formula sediaan obat tetes hidung steril dan melakukan pengujian kualitas sediaan yang dihasilkan.

B. FORMULA UMUM

<i>Bentuk Larutan</i>	<i>Bentuk Suspensi</i>
- Zat Aktif	- Zat aktif
- Anti oksidan (bila perlu)	- Pensuspensi
- Pendapar	- Pengental
- Pengisotonis	- Pendapar

C. DASAR TEORI

Menurut Farmakope Indonesia IV, sediaan obat tetes hidung merupakan obat tetes yang digunakan untuk hidung dengan cara meneteskan obat ke dalam rongga hidung, dapat mengandung zat pensuspensi, pendapar, dan pengawet. Sama dengan sediaan tetes mata, obat tetes hidung juga dipersyaratkan steril karena penggunaannya akan melibatkan kontak dengan mukosa rongga hidung. Sediaan obat tetes hidung dapat berupa larutan maupun suspensi, tergantung dari stabilitas, sifat fisiko kimia dari zat aktifnya dan tujuan terapinya. Berikut adalah beberapa zat tambahan yang biasa digunakan pada sediaan obat tetes hidung.

Pembawa

- Umumnya digunakan air
- Minyak lemak atau minyak mineral tidak boleh digunakan sebagai cairan pembawa obat tetes hidung
- Catatan (*Repetitorium*):
 1. Dalam pembawa minyak yang dulu digunakan untuk aksi depo sekarang tidak lagi digunakan karena dapat menimbulkan pnemonia Upoid jika masuk mencapai paru- paru.
 2. Sediaan OTH tidak boleh mengganggu aksi pembersih cillia epithelia pada mukosa hidung. Hidung yang berfungsi sebagai filter yang harus senantiasa

bersih. Kebersihan ini dicapai dengan aktivitas cilia yang secara aktif menggerakkan lapisan tipis mucus hidung pada bagian tenggorokan.

3. Agar aktivitas cilia epithelial tidak terganggu maka :
 - Viskositas larutan harus seimbang dengan viskositas mukus hidung. (*The Art of Compounding* hal 253: pH sekresi hidung dewasa sekitar 5,5-6,5 sedangkan anak-anak sekitar pH 5-6.7)
 - pH sediaan sedikit asam mendekati netral.
 - Larutan Isotonis atau Larutan sedikit hipertonis.
- Cairan pembawa lain : propilenglikol dan parafin liquid.

Pendapar (FI, Fornas, Repetitorium)

- pH sekresi hidung orang dewasa antara 5,5 - 6,5 dan pH sekresi anak-anak antara 5,0- 6,7. Jadi dibuat pH larutan OTH antara pH 5 sampai 6,7. Rhinitis akut menyebabkan pergeseran pH ke arah basa. Peradangan akut menyebabkan pergeseran pH ke arah asam. Larutan sedikit asam akan lebih efektif bila digunakan untuk pengobatan demam dan infeksi sinusitis. Obat-obat yang bersifat alkali akan meningkatkan sekresi basa demikian juga sebaliknya (Fabricant "Modern Medication of Ear, Nose and Throat," New York, 1951). Keduanya dapat mempengaruhi aksi cilia. Jadi penggunaan obat tetes hidung bersifat basa adalah kontraindikasi selama rinitis akut dan rinosinusitis akut. Karena sudah ada kecenderungan abnormalitas sekresi basa, pH akan menjadi semakin bergeser ke arah basa, atau dapat memperlama terjadinya penyakit. Konsentrasi ion H pada cairan hidung juga penting untuk alasan lain. Keasaman yang rendah tidak menguntungkan untuk pertumbuhan bakteri. Perubahan pH juga dapat mengganggu aktivitas normal cilia dan menghambat kerja aprotektif cilia, suatu efek yang tidak diharapkan. (*The Art of Compounding* hal 254).
- Kapasitas dapar OTH sedang dan isotonis atau hampir isotonis karena kapasitas dapar cairan mucus hidung rendah, maka larutan alkali dari sulfonamida tanpa dapar dapat menyebabkan kerusakan serius pada cilia. Untuk mengatasi kekuatan basa Sulfonamida yang dapat mengiritasi ini dianjurkan penggunaan propilenglikol.
- Disarankan menggunakan dapar fostat pH 6.5 atau dapar lain yang cocok pH 6.5 dan dibuat isotonis dengan NaCl.

Pensuspensi (FI III)

Dapat digunakan sorbitan (span), polisorbat (tween) atau surfaktan lain yang cocok, kadar tidak boleh melebihi dari 0,01 %b/v.

Pengental (Repetitorium, Fornas)

Untuk menghasilkan viskositas larutan yang seimbang dengan viskositas mucus hidung (agar aksi cilia tidak terganggu). Sering digunakan :

- Metil selulosa (Tylosa) = 0,1 -0,5 % ;
- CMC-Na = 0.5-2 %

Larutan yang sangat encer/sangat kental menyebabkan iritasi mukosa hidung. Ditambahkan pengental untuk menghasilkan viskositas larutan yang seimbang dengan viskositas mucus hidung sehingga aktivitas cilia tidak terganggu. (*repetitorium*)

Pengawet (FI III. Fornas)

Umumnya digunakan :

- Benzalkonium Klorida = 0.01 – 0,1 %b/v
- Klorbutanol = 0.5-0.7 % b/v

Pengawet antimikroba digunakan sama dengan yang digunakan dalam pengawetan larutan obat mata.

Tonistas (Repetitorium).

Kalau dapat larutan dibuat isotonis (0.9 % NaCl) atau sedikit hipertonis dengan memakai NaCl atau dekstroza

Sterilitas :

Sediaan hidung steril disiapkan menggunakan metoda dan material yang dirancang untuk memastikan sterilitas dan untuk menghindari paparan dari kontaminan dan pertumbuhan mikroorganisme, rekomendasi pada aspek ini tersedia pada teks Metoda Produksi Sediaan Steril (5.1.1) (*BP 2002,1879*)

D. TUGAS PENDAHULUAN PRAKTIKUM

1. Jelaskan jenis-jenis evaluasi fisika, kimia dan biologi yang perlu dilakukan untuk sediaan obat tetes hidung!
2. Bagaimana cara sterilisasi untuk obat tetes hidung yang berupa suspensi?

E. TUGAS PRAKTIKUM

1. Lakukan studi preformulasi (format terlampir) untuk sediaan tetes hidung yang akan dibuat

2. Siapkan alat dan bahan yang dibutuhkan untuk pembuatan sediaan tetes hidung, seperti:
 - a. Autoklaf
 - b. Oven
 - c. Timbangan
 - d. Spatel
 - e. Kaca arloji
 - f. Gelas piala
 - g. Zat aktif dan eksipien Pelarut/pembawa
3. Lakukan sterilisasi untuk alat-alat yang digunakan dengan metode yang sesuai.
4. Lakukan proses produksi sediaan tetes hidung dan evaluasi sediaan akhir sesuai ketentuan farmakope.

Krim dan Salep Steril

A. TUJUAN PRAKTIKUM

Mahasiswa dapat membuat formula sediaan krim dan salep steril dan melakukan pengujian kualitas sediaan yang dihasilkan.

B. FORMULA UMUM

R/ Zat aktif

Basis

Bahan pembantu (*Pengawet, Antioksidan*)

C. DASAR TEORI

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

Hal yang harus diperhatikan untuk sediaan steril semisolida antara lain adalah:

- Metode/prosedur pembuatan. (*Van Duin*).

Misalnya, pembuatan basis krim steril :

- Semua bahan yang larut air ditempatkan dalam cawan dan disterilkan pada 115- 116°C selama 30 menit.
- Semua bahan larut minyak ditempatkan pada cawan dan disterilkan pada suhu 170°C selama 1 jam dalam oven.
- Campur fasa minyak dan air dalam mortir, gerus hingga terbentuk basis krim yang homogen.

- Sterilitas : bila krim berlabel steril maka harus memenuhi uji sterilitas
- Penandaan : bila perlu krim tersebut steril
- Memilih cara pemecahan masalah:
 - Dengan mempertimbangkan zat aktif yang digunakan kemudian dipilih basis krim yang mungkin digunakan.
 - Dengan pertimbangan stabilitas dispers zat aktif dan kemudahan untuk dioleskan, pilih formula basis
 - Pilih zat tambahan yang diperlukan dengan mempertimbangkan ketersatuan dengan zat aktif dan basis.
 - Untuk sediaan topikal, krim steril tidak perlu ditambahkan pewarna dan pewangi.
 - Untuk sediaan krim steril, dibuat secara aseptik. Zat aktif, basis dan zat pembantu harus disterilkan.
- Merencanakan pelaksanaan persoalan:
 - Formula
 - Jumlah sediaan yang akan dibuat, ditambah 250 g untuk evaluasi
 - Penimbangan untuk zat aktif, basis dan zat tambahan
 - Cara kerja, perhatikan perbedaan pembuatan krim steril dan krim non steril.
 - Evaluasi sediaan
 - Uji mutu sediaan akhir sediaan semisolid steril, lihat uji mutu sediaan + uji sterilitas

Krim adalah sediaan setengah padat mengandung satu atau lebih bahan obat terlarut atau terdispersi dalam bahan dasar yang sesuai atau sediaan setengah padat yang mempunyai konsistensi yang relatif cair diformulasikan sebagai emulsi air dalam minyak atau minyak dalam air. Krim steril dibuat dengan cara aseptik (Fornas) dalam laminar air flow (LAF). Sterilisasi akhir dengan pemanasan tidak dilakukan untuk menghindari rusaknya sediaan (*Pharmaceutical Handbook, 18th ed., London, The Pharmaceutical Press.*).

Beberapa **hal yang harus diperhatikan pada proses aseptik**, yaitu antara lain udara, operator, perabotan, perlengkapan, dan peralatan.

Udara

Idealnya digunakan udara steril yang dibuat dengan Filtration of Air. Hal ini dapat dicapai dengan mengatur kecepatan udara masuk sedikit lebih tinggi daripada udara keluar. Udara dalam ruangan akan berganti 10-20 kali setiap

jam sehingga organisme akan terbawa keluar. Tekanan yang tinggi akan mencegah masuknya udara yang terkontaminasi dari luar. Laminar Air Flow (LAF) cabinet ideal digunakan untuk proses aseptik. Cabinet diisi udara steril dari filter absolut dari dinding belakang. Semua area operasi terus menerus dialiri oleh udara steril selama proses sehingga kontaminasi berlebihan dapat dihindari.

Operator

Operator merupakan sumber utama kontaminan. Sebaiknya jangan menggunakan semua pakaian normal sebelum masuk ke daerah aseptik dan menggantinya dengan pakaian steril, yaitu gown, cap, mask, celana panjang, dan boot/sepatu kanvas. Sebaiknya tidak ada permukaan kulit yang tidak tertutup. Tangan dicuci dengan air panas bersabun dan menggunakan larutan bakterisida yang tepat (misalnya: chlorhexidin, alcohol) sebelum menggunakan sarung tangan steril.

Perabotan dan perlengkapan.

Perabotan yang digunakan hanya bangku kerja yang memiliki permukaan tidak kasar dan sebaiknya tidak dapat ditembus oleh bakterisida.

Peralatan

Semua peralatan yang digunakan disterilisasi dengan menggunakan cara yang sesuai, misalnya dengan autoclave atau pemanasan kering. Lindungi peralatan dari kontaminan sebelum digunakan dengan membungkusnya secara dobel. Tidak disarankan untuk mengelap dengan larutan bakterisida kecuali tidak ada metode lain yang tersedia.

Proses aseptik:

Menyiapkan daerah kerja dan menyusun bahan serta alat yang dibutuhkan. Hal ini termasuk mensterilkan permukaan atau area dengan bakterisida.

Air treatment (ventilation, electrostatic precipitation, dll) untuk mengurangi jumlah kontaminan yang dapat disebabkan oleh pergerakan.

Proses aseptik dilakukan dengan prinsip menghindari sentuhan yang tidak diperlukan sedapat mungkin serta mengurangi jumlah dan pergerakan operator untuk mengurangi resiko kontaminasi.

Sampel dipilih dan diuji sterilitasnya.

Sterilisasi mortar:

Pemanasan mortar dalam laboratorium steril, terkadang dengan membakar mortar (alcohol+ api). Pembakaran tidak dilakukan di bawah LAF.

Wadah

Metal

Sterilisasi dengan pemanasan pada suhu 170 °C minimal selama 1 jam. Selain itu juga dapat digunakan high vacuum autoclaving. Proses “flaming”/pembakaran untuk sterilisasi tidak dianjurkan kecuali saat darurat. Waktu yang cukup untuk mensterilisasi dapat menyebabkan terjadinya oksidasi logam dan beberapa bahan yang kecil (fine particles) dapat hancur.

Plastik

Polivinil klorida, politetrafluoroetilen dan irradiated polyethylene dapat disterilisasi dengan autoclave dengan cara yang sama dengan karet. Alat yang baru dapat melepaskan sejumlah material larut air sehingga semua alat baru harus diperlakukan seperti karet sebelum digunakan. Polistiren bersifat termolabil dan paling baik disterilisasi menggunakan etilen oksida atau radiasi ion. Polietilen dengan berat jenis rendah dapat mengabsorpsi air jika dididihkan atau di-autoclave dan akan berubah bentuk. Sedangkan polimetilakrilat (perspex) bersifat termolabil dan sangat terdegradasi oleh radiasi ion. Keduanya paling baik disterilisasi dengan menggunakan etilen oksida. Plastik yang bersifat termolabil akan tenggelam dalam larutan bakterisida seperti chlorhexidina, quarternary ammonium compounds, phenolics, dan hypochlorite. Plastik dapat mengabsorpsi dan mengikat berbagai jenis larutan kimia sehingga cara sterilisasi dengan bakterisida tidak dianjurkan kecuali dalam kondisi darurat dan sudah diketahui tidak berefek terhadap plastik dan produknya.

Karet

Karet alam, sintetik dan silicon sebaiknya dicuci dengan detergen yang cocok, dibilas, kemudian dididihkan dalam air desilata beberapa kali sebelum digunakan sehingga diketahui bahwa bahan tersebut cukup kuat untuk diperlakukan seperti itu. Pendidihan pada karet yang baru dapat menghilangkan sebanyak mungkin bahan yang larut air sebelum digunakan. Bagian alat yang terbuat dari karet dapat disterilisasi dengan autoclave dan tidak dengan pemanasan kering. Selain itu juga dimasukkan air ke dalam bagian alat yang berbentuk tabung. Beberapa jenis karet silicon dapat dipanaskan secara kering apabila diperlukan

Sterilisasi wadah

Tube

Tube dan tutupnya (jika terbuat dari logam) dicuci dengan air suling yang dilewatkan saringan G3 (0,22 μm), kemudian diletakkan terbaring dalam kaleng bersih bermulut lebar dan tidak tertutup rapat, disterilkan dalam oven suhu 170 °C selama 2 jam (untuk apoteker). Tutup tube dari bahan plastik, disterilkan dengan cara merendamnya dalam alkohol 70% selama 2 jam (untuk apoteker), kemudian dikeringkan dalam oven (hati-hati jangan sampai meleleh)

Teknik pengisian sediaan ke dalam wadahnya.

Pasangkan tutup tube dengan baik. Masa salep atau krim ditimbang di atas kertas perkamen persegi panjang, kemudian digulung dan dimasukkan ke dalam tube dengan bantuan dua pinset steril (untuk praktikum) atau dihaluskan lebih dahulu dalam *three roller mill*, kemudian dipindahkan ke dalam *zalf filler steril* sebelum diisikan ke dalam tube (untuk apoteker). Dasar tube ditekuk dengan alat penekuk tube.

Pembuatan sediaan krim steril dilakukan secara aseptik dalam ruangan bersih lengkap dengan laminar air flow (LAF)

Sterilisasi sediaan zat aktif yang tahan suhu sterilisasi, disterilkan terlebih dahulu, sedangkan basis krim yang terdiri dari fase air dan fase minyak ditimbang 20-25% berlebih. Untuk zat hidrofob, disarankan menggunakan surfaktan.

D. TUGAS PENDAHULUAN PRAKTIKUM

1. Bagaimana cara pengujian isi minimum untuk sediaan semisolid dalam kemasan tube?
2. Jelaskan perbedaan salep, krim dan gel steril beserta evaluasinya!

E. TUGAS PRAKTIKUM

1. Lakukan studi preformulasi (format terlampir) untuk sediaan salep dan krim steril yang akan dibuat
2. Siapkan alat dan bahan yang dibutuhkan untuk pembuatan sediaan krim steril, seperti:
 - a. Autoklaf
 - b. Oven

- c. Timbangan
 - d. Spatel
 - e. Kaca arloji
 - f. Gelas piala
 - g. Mortar
 - h. Zat aktif, basis dan eksipien lainnya
3. Lakukan sterilisasi untuk alat-alat yang digunakan dengan metode yang sesuai.
 4. Lakukan proses produksi sediaan krim steril dan evaluasi sediaan akhir sesuai ketentuan farmakope.

Evaluasi Sediaan Steril

A. TUJUAN PRAKTIKUM

Mahasiswa dapat melakukan evaluasi sterilitas pada produk steril

B. DASAR TEORI

Suatu sediaan parenteral yang dihasilkan dari suatu proses produksi seharusnya memenuhi syarat : mutu, khasiat, keamanan. Semua hal tersebut dibangun ke dalam sediaan mulai dari bahan baku, proses produksi hingga produk akhirnya.

Evaluasi sediaan merupakan suatu kegiatan yang dilakukan setelah produk dikemas dalam, minimal, kemasan primernya. Resiko yang dapat terjadi jika proses produksi sediaan obat dilakukan tanpa evaluasi produk akhir setelahnya adalah tidak adanya jaminan kualitas dari sediaan obat yang nanti akan diedarkan dan digunakan pasien. Produk steril memiliki evaluasi yang pada dasarnya hampir sama dengan sediaan nonsteril dengan jenis sediaan serupa. Uji tambahan dilakukan terkait syarat sterilitas sediaan.

Evaluasi sediaan steril dapat dikelompokkan menjadi evaluasi fisika, evaluasi kimia dan evaluasi biologi. Evaluasi fisika akan terkait dengan bentuk sediaan tersebut, pada sediaan berupa larutan pengujian dapat berupa pengujian seperti halnya sediaan larutan, begitu juga dengan sediaan semisolida. Uji sterilisasi termasuk ke dalam bagian evaluasi biologi, berikut dengan uji aktivitas pengawet atau uji aktivitas antibiotik untuk produk dengan zat aktif berupa antibiotik.

C. TUGAS PENDAHULUAN PRAKTIKUM

1. Tuliskan prosedur pengujian evaluasi fisika, biologi dan kimia untuk sediaan berikut sesuai yang tercantum dalam farmakope:
 - a. Larutan steril dalam ampul
 - b. Suspensi rekonstitusi steril dalam vial
 - c. Krim steril dalam tube
2. Jelaskan kriteria penerimaan hasil evaluasi sediaan di atas!

D. TUGAS PRAKTIKUM

Lakukan evaluasi sterilisasi terhadap sediaan yang disediakan di laboratorium.

SISTEMATIKA PEMBUATAN JURNAL

PRAKTIKUM TEKNOLOGI SEDIAAN STERIL

Kelompok :

Shift :

Tanggal :

Sediaan :

1. Kajian Preformulasi

Pemerian	
Nama kimia	
Struktur kimia	
Rumus molekul	
Bobot molekul	
Sifat fisikokimia	
<input type="checkbox"/> pH	
<input type="checkbox"/> Kelarutan	
<input type="checkbox"/> Titik didih, dll	
Stabilitas	
<input type="checkbox"/> Panas	
<input type="checkbox"/> Hidrolisis	
<input type="checkbox"/> Cahaya	

Wadah atau penyimpanan	
Kesimpulan:	

2. Pendekatan Formula

a. Formula yang diusulan (*per unit sediaan*)

N	Bahan	Jumlah (%)	Fungsi / alasan penambahan
0			bahan
1			
2			
3			
4			
5			
6			

b. Perhitungan tonisitas.

Metode : $L\text{-iso}/E_{\text{NaCl}}/\Delta T_f$

Perhitungan :

--

Kesimpulan :

3. Persiapan Proses Produksi

a. Alat

No	Nama alat	Jumlah	Cara sterilisasi (lengkap)
1			
2			
3			
4			
5			

6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			

b. Wadah

No	Jenis Wadah	Jumlah	Cara sterilisasi (lengkap)
1			
2			
3			
4			
5			

c. Bahan

No	Nama bahan	Jumlah	Cara sterilisasi (lengkap)
1			
2			

3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			

d. Label dan kemasan

4. Proses produksi

- a. Penimbangan bahan untuk satu bets produksi

Jumlah sediaan yang dibuat :

NO	Nama Bahan	Jumlah tiap sediaan (mg)	Jumlah tiap bets (g)
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			

--	--	--	--

b. Proses pengolahan / pencampuran

1.
2.
3.
4.
5.
6.
7.
8.
9.
10.

5. Evaluasi Fisika Sediaan

No	Jenis evaluasi	Prinsip evaluasi	Jumlah sampel	Hasil pengamata	Syarat
----	----------------	------------------	---------------	-----------------	--------

1					
2					
3					
4					
5					
6					

Kesimpulan : Sediaan memenuhi syarat / tidak memenuhi syarat*)

*) : *Pilih salah satu*