

# **MODUL PRAKTIKUM**

## **TEKNOLOGI FORMULASI SEDIAAN STERIL**

**Nama :** .....

**NPM :** .....

### **Penyusun:**

Haruman Kartamihardja, Drs., M.Sc., Apt

Sohadi Warya, Drs., M.S., Apt

Deby Tristiyanti, M.Farm., Apt

Rival Ferdiansyah, M.Farm., Apt

Revika Rachmaniar, M.Farm., Apt

Yola Desnera P, M.Farm., Apt

Yova Amijaya Fitri, M.S., Apt

Wahyu Priyo Legowo, S.Farm., Apt

**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA**

**2018**

## **KATA PENGANTAR**

Buku penuntun praktikum ini disusun dengan tujuan untuk memberikan tuntunan bagi mahasiswa farmasi, khususnya dalam bidang teknologi formulasi sediaan steril sehingga diharapkan mahasiswa memahami proses produksi sediaan steril.

Buku penuntun ini menjelaskan tentang prinsip dasar yang berkaitan dengan tujuan, aspek teoritis, metodologi, dan perhitungan dari masing-masing modul praktikum yang sesuai dengan pemaparan teoritis dari mata kuliah teknologi formulasi sediaan solid sehingga dapat saling melengkapi kegiatan belajar mengajar secara keseluruhan.

Setiap modul terdiri atas tujuan, pendahuluan, dan formula sediaan steril dalam berbagai bentuk, baik bentuk larutan, emulsi, dan suspensi.

Melalui format sistematis yang telah dijelaskan tersebut, diharapkan mahasiswa akan mudah memahami prinsip dari masing-masing modul praktikum serta dapat mengaplikasikannya pada studi praformulasi sediaan.

Bandung, Januari 2018

Tim Penyusun

Praktikum Teknologi Formulasi Sediaan Steril

## **TATA TERTIB PRAKTIKUM**

Untuk meningkatkan kesehatan dan keselamatan kerja di laboratorium, praktikan wajib mematuhi tata tertib praktikum yang berlaku di laboratorium teknologi formulasi sediaan solid, di antaranya adalah:

1. Hadir di laboratorium tepat waktu dengan mengenakan jas laboratorium lengkap
2. Membaca dan mempelajari modul percobaan/praktikum yang akan dikerjakan sebelum memasuki laboratorium
3. Selama praktikum berlangsung tidak diperbolehkan meninggalkan laboratorium farmasi fisika tanpa izin dari staf pengajar/asisten yang bertugas
4. Berperilaku sopan dan tertib selama bekerja di laboratorium
5. Membuang bahan bekas/sampah percobaan ke tempat pembuangan yang telah disediakan serta membersihkan meja lab dan ruang laboratorium setelah praktikum selesai
6. Membuat laporan dan mengumpulkannya sesuai jadwal yang ditentukan, apabila terjadi keterlambatan bersedia dikenakan sanksi
7. Praktikan wajib mengikuti semua kegiatan praktikum, apabila praktikan berhalangan hadir karena sakit/mendapat musibah maka harus memberikan keterangan/surat dokter. Jika praktikan yang telah 2x berturut-turut tidak mengikuti kegiatan praktikum tanpa ada keterangan maka diwajibkan mengulang di semester berikutnya
8. Hal-hal lain yang berkaitan dengan praktikum akan ditentukan di kemudian hari

Diwajibkan setiap praktikan memahami dan mematuhi setiap tata tertib yang berlaku untuk menunjang kelancaran setiap kegiatan praktikum di laboratorium teknologi formulasi sediaan solid.

Tim Penyusun

Praktikum Teknologi Formulasi Sediaan Steril

Paraf	Nilai

**FORMAT COVER LAPORAN AKHIR PRAKTIKUM  
LAPORAN  
PRAKTIKUM TEKNOLOGI FORMULASI SEDIAAN STERIL**

**JUDUL PERCOBAAN**

**Hari/Tanggal Praktikum** : .....

**Tanggal Laporan** : .....

**Kelompok/Kelas** : .....

**Minggu Ke-** : .....

**Nama:**.....**NPM:**.....

**Nama:**.....**NPM:**.....

**Nama:**.....**NPM:**.....

**Nama Asisten** :.....

.....



**LABORATORIUM  
TEKNOLOGI FORMULASI SEDIAAN STERIL  
SEKOLAH TINGGI FARMASI  
BANDUNG**

**2018**

## **FORMAT ISI JURNAL/LAPORAN AKHIR PRAKTIKUM**

### **JUDUL PERCOBAAN**

1. TUJUAN
2. PRINSIP
3. TEORI
4. ALAT DAN BAHAN
5. PROSEDUR
6. DATA PERCOBAAN, PERHITUNGAN, DAN GRAFIK
7. DISKUSI DAN PEMBAHASAN
8. KESIMPULAN
9. DAFTAR PUSTAKA

# **BAB I**

## **BENTUK SEDIAAN STERIL**

### **1.1 Bentuk Sediaan Steril**

Produk steril adalah sediaan terapeutik dalam bentuk terbagi-bagi yang bebas dari mikroorganisme hidup. Pada prinsipnya ini termasuk sediaan parenteral, mata, dan irigasi. Sediaan parenteral ini merupakan sediaan yang unik diantara bentuk obat terbagi-bagi, karena sediaan ini disuntikkan melalui kulit atau membran mukosa ke bagian dalam tubuh. Karena sediaan ini mengelakkan garis pertahanan pertama dari tubuh yang paling efisien, yakni membran kulit dan mukosa, sediaan tersebut harus bebas dari kontaminasi mikroba dan dari komponen toksik, dan harus memiliki tingkat kemurnian tinggi atau luar biasa. Semua komponen dan proses yang terlibat dalam proses penyediaan produk ini harus dipilih dan dirancang untuk menghilangkan semua jenis kontaminasi baik dari segi fisik, kimia maupun mikrobiologi (Lachman, 1994).

Sediaan untuk mata meskipun tidak dimasukkan ke dalam rongga bagian dalam tubuh, ditempatkan berhubungan dengan jaringan-jaringan yang sangat peka terhadap kontaminasi. Oleh karena itu dibutuhkan standar sejenis untuk sediaan obat mata (Lachman, 1994).

Larutan irigasi juga harus memiliki standar yang sama dengan larutan parenteral, karena selama pemberian secara irigasi, sejumlah zat dari larutan dapat memasuki aliran darah secara langsung melalui pembuluh darah luka yang terbuka atau membran mukosa yang lecet (Lachman, 1994).

#### **1.1.1 Sediaan Parenteral**

Formulasi sediaan parenteral diklasifikasikan ke dalam enam kategori umum (Buchanan & Schneider, 2009).

##### **a. Larutan yang siap untuk injeksi**

Injeksi adalah sediaan steril berupa larutan, emulsi, atau suspensi, atau serbuk yang harus dilarutkan atau disuspensikan lebih dahulu sebelum

digunakan, disuntikan dengan cara merobek jaringan ke dalam kulit atau melalui kulit atau selaput lendir (FI III, 1979).

- b. Sediaan kering dan dapat larut yang siap untuk dicampurkan dengan pelarut sebelum penggunaan
- c. Suspensi yang siap untuk injeksi
- d. Sediaan kering dan tidak dapat larut yang siap untuk dikombinasikan dengan pembawa sebelum penggunaan
- e. Emulsi
- f. Cairan pekat yang siap untuk diencerkan sebelum pemberian

Pada saat membuat larutan injeksi, tiap usaha harus dilakukan untuk meniru nilai pH dan tonisitas serum normal tubuh dan menghasilkan sediaan yang bebas pirogen. Berikut adalah persyaratan fisiologi yang harus dipenuhi oleh sediaan parenteral (Buchanan & Schneider, 2009).

#### 1) pH

pH serum normal manusia, ukuran logaritma konsentrasi ion hidronium dalam larutan, adalah 7,4. Obat yang merupakan asam atau basa ataupun bentuk garamnya terkadang harus diberi dapar untuk memperoleh pH mendekati normal (misalnya 3-8) untuk mencegah nyeri atau kerusakan jaringan.

#### 2) Tonisitas

Tiap zat kimia yang dilarutkan dalam air memiliki tekanan osmotik tertentu. Darah memiliki tekanan osmotik yang sama dengan natrium klorida (NaCl) 0.9%; oleh karena itu nama umum cairan natrium klorida ini adalah salin normal. Salin normal dikatakan "isoosmotik" dengan darah dan cairan fisiologi lain.

Dalam bidang medis, istilah "isotonik" digunakan secara sinonim dengan isosmotik. Suatu larutan bersifat isotonik dengan sel hidup jika sel tidak mengalami kehilangan air dan tidak ada perubahan lain yang terjadi bila sel berkontak dengan larutan tersebut. Sediaan intravena yang sangat hipotonik dapat menyebabkan hemolisis sel darah merah. Injeksi yang sangat hipertonik dapat merusak jaringan dan menyebabkan rasa nyeri ketika dilakukan injeksi atau krenasi sel darah merah. Larutan parenteral biasanya menggunakan tekanan osmotik 150-900 mOsm/Kg

dibandingkan dengan norma fisiologi 282-288 mOsm/Kg untuk darah. Semakin besar volume yang akan diinjeksikan, sediaan parenteral harus semakin mendekati isotonisitas.

### 3) Pirogenisitas

Pirogen merupakan kontaminan yang tidak boleh ada dalam sediaan steril. Pirogen adalah endotoksin penyebab demam yang berasal dari metabolisme bakteri. Diduga penyebab demam ini adalah lipopolisakarida dari dinding luar sel bakteri. Sebagai protein yang besar, pirogen tidak dihilangkan melalui prosedur sterilisasi normal dan dapat tetap ada selama bertahun-tahun dalam larutan berair atau bentuk kering. Sumber-sumber pirogen dalam sediaan steril adalah:

1. Pembawa berair
2. Peralatan
3. Wadah dan tutup
4. Zat kimia yang digunakan sebagai zat terlarut
5. Sentuhan manusia

#### 1.1.2 Sediaan Oftalmik

Sediaan oftalmik mencakup larutan (tetes mata atau cuci mata), suspensi, dan salep. Berikut adalah persyaratan fisiologi yang harus dipenuhi oleh sediaan oftalmik (Buchanan & Schneider, 2009).

##### 1) Dapar dan pH

Cairan lakrimal memiliki pH kurang lebih 7,4 dan kapasitas pendaparan yang terbatas. Larutan oftalmik basa lemah (misalnya alkaloid) yang efikasi terapeutiknya bergantung pada bioavailabilitas basa alkaloid, diberi dapar untuk memperoleh keasaman tetapi sebisa mungkin mendekati 7,4, sambil menjaga alkaloid dalam larutan setelah penetesan. Larutan dengan sifat asam sedang tidak menyebabkan ketidaknyamanan pada penetesan kecuali jika sistem dapar mengalahkan kapasitas dapar cairan lakrimal. Larutan oftalmik non isotonik dibawah pH 6,6 atau diatas pH 9,0 menyebabkan iritasi, refleks air mata dan mata berkedip.

## 2) Tonisitas

Cairan lakrimal memiliki tekanan osmotik atau tonisitas yang sama dengan larutan natrium klorida 0,9% dalam air. Jaringan mata dapat menoleransi tonisitas sebesar 0,5%-0,8% tanpa banyak menyebabkan ketidaknyamanan. Namun, tonisitas pencuci mata lebih penting diperhatikan daripada tetes mata volume larutan yang berkontak dengan mata lebih besar. Tonisitas larutan intraokular juga harus sedekat mungkin dengan cairan fisiologi.

## 3) Viskositas

Viskositas merupakan faktor penting dalam sediaan oftalmik. Viskositas kadang-kadang ditingkatkan untuk memperlama kontak antara larutan dengan mata. Selain itu, polimer yang dapat terdispersi dalam air (misalnya metil selulosa, hidroksietil selulosa, hidroksipropil selulosa, dan polivinil alkohol) digunakan sebagai bahan pengental. Viskositas sebesar 25-50 sentipoise memperbaiki waktu kontak dengan mata, sementara viskositas yang lebih tinggi tidak memberikan keuntungan dalam hal kontak, tetapi malah, biasanya, meninggalkan residu pada tepi kelopak mata.

## 4) Sterilitas

Untuk memastikan sterilitas larutan oftalmik, larutan ini harus disiapkan dalam wadah dosis tunggal atau digunakan zat pengawet antimikroba dalam wadah dosis ganda. Mikroba yang menyebabkan kekhawatiran besar adalah *Pseudomonas aeruginosa*, namun tidak ada zat pengawet yang 100% efektif melawan semua galur mikroba tersebut.

Zat pengawet yang paling sering digunakan adalah benzalkonium klorida (0,004% - 0,02%), tetapi konsentrasi tinggi benzalkonium klorida mengiritasi mata. Zat pengawet ini tidak dapat bercampur dengan anion-anion besar (misalnya, sabun) dan juga dengan nitrat dan salisilat. Zat pengawet lain mencakup fenilmerkuri asetat dan fenilmerkuri nitrat (0,001% - 0,01%), fenil etanol (0,5%), paraben (0,1%), dan klorobutanol (0,5%). Klorobutanol hanya stabil pada pH 5-6, oleh karena itu klorobutanol hanya digunakan pada pH ini.

## **1.2 Keuntungan dan Kerugian Sediaan injeksi**

### **1.2.1 Keuntungan**

Keuntungan sediaan injeksi adalah:

1. Mencapai efek fisiologis dengan segera
2. Tidak melalui *First Pass Effect*
3. Dapat diberikan apabila penderita dalam keadaan tidak dapat bekerjasama dengan baik, tidak sadar, atau tidak dapat dengan cara pemberian lain (seperti oral)
4. Kadar obat dalam darah lebih bisa diramalkan
5. Obat yang tidak diabsorpsi atau rusak melalui saluran cerna dapat dibuat dalam bentuk sediaan injeksi.

### **1.2.2 Kerugian**

Kerugian sediaan injeksi adalah:

1. Harus dilakukan oleh personel yang terlatih;
2. Sukar untuk menghilangkan atau merubah efeknya bila terjadi kesalahan dalam pemberiannya;
3. Relatif harganya lebih mahal dibandingkan dengan sediaan lainnya.

## **1.4 Preformulasi**

Faktor *pharmaceutical* yang harus diperhatikan dalam memproduksi sediaan injeksi:

1. Kelarutan obat dan volume injeksi;
2. Karakteristik pembawa;
3. pH dan osmolalitas larutan injeksi;
4. Bentuk sediaan parenteral (larutan air, suspensi air, larutan minyak, suspensi minyak, serbuk steril)

## **1.5 Metode-Metode Sterilisasi**

Metode sterilisasi dapat dilihat pada tabel 1.1.

Tabel 1.1. Metode Sterilisasi

Metode Stererilisasi	Karakteristik zat	Keuntungan	Kerugian
Sterilisasi uap basah	Stabil terhadap pemanasan;	Proses sterilisasi cepat Uap air dapat menembus ke seluruh bagian bahan;, Cara kerja alat sederhana; Mudah dikerjakan.	Tidak menghilangkan pirogen
Panas kering	Stabil terhadap pemanasan; Sensitif terhadap lembab; Dapat mensterilkan serbuk dan minyak lemak	Pada suhu tertentu dapat menghilangkan pirogen; Cara kerja alat sederhana; Mudah dikerjakan	Proses lama
Iradiasi Sinar $\gamma$ , $\beta$ & UV	Tidak tahan panas dan lembab, Dapat mensterilkan ruangan	Sterilisator berkapasitas besar; Daya degredasi terhadap plastik kecil, Proses cepat.	Tidak dapat menghilangkan pirogen, Persyaratan kerja ketat, Bermodal besar.
Sterilisasi gas Etilen oksida, Ozon, Formaldehid, Hidrogen	Tidak tahan panas dan lembab; Dapat mensterilkan ruangan	Jangkauan sterilisasi luas; Proses mudah.	Tingkat keamanan rendah, Kemungkinan residu tidak dapat menghilangkan pirogen.
Sterilisasi dengan penyaringan	Tidak tahan panas dan lembab, Hanya untuk larutan	Memisahkan mikroorganisme secara fisika, Proses mudah dan sederhana.	Kapasitas sterilisasi sedikit; Dapat menyerap beberapa obat; Kemungkinan melepaskan partikel penyaring; Tidak dapat menghilangkan pirogen

## 1.6. Zat Tambahan

### 1.6.1 Pengatur isotonis

Larutan dikatakan isotonis apabila larutan tersebut memiliki konsentrasi yang sama besar dengan konsentrasi dalam sel darah merah sehingga tidak terjadi pertukaran diantara keduanya.

### 1.6.2 Pengatur pH

Pengatur pH sediaan dapat dilakukan dengan 2 cara, yaitu penggunaan larutan dapar atau melakukan *adjust pH ad pH stability*

Contoh larutan dapar : dapar sitrat, dapar asetat, dapar fosfat

Contoh larutan peng-*adjust pH*: NaOH, natrium bikarbonat, HCl

### 1.6.3 Pengawet

Untuk menjamin kestabilan dari pengaruh mikroorganisme. Contoh pengawet : Benzalkonium klorida, klorokresol, fenol, timerosal, benzyl alcohol.

### 1.6.4 Antioksidan

Zat yang menjaga agar zat aktif tidak teroksidasi dalam penyimpanan. Contoh : natrium bisulfit, BHA, asam sitrat, asam tartar.

### 1.6.5 Anestetik lokal

Untuk mengurangi rasa nyeri pada saat penyuntikan yang dikarenakan larutan injeksi hipotonis. Contoh: novokain, benzokain.

### 1.6.6 Suspending agent

Digunakan untuk sediaan injeksi bentuk suspensi. Contoh : CMC, tylose.

## BAB II PERHITUNGAN

### 2.1 Perhitungan Tonisitas

#### 2.1.1 Metode turunya titik beku

Terdapat dua rumus yang dapat dipakai dalam menghitung tonisitas menggunakan metode turunya titik beku larutan. Rumus pertama adalah mencari berapa banyak bahan pengisotoni yang dibutuhkan agar larutan tersebut mencapai nilai tonisitas yang sama dengan nilai tonisitas darah.

$$W = \frac{0,52-a}{b}$$

W = Banyaknya bahan (g) yang dibutuhkan dalam 100 mL larutan

a = Turunya titik beku air akibat zat terlarut, dalam konsentrasi 1% b/v

$$a = \Delta T_b \cdot C$$

$\Delta T_b$  = Penurunan titik beku

C = Konsentrasi zat (dalam %)

b = Turunya titik beku air yang dihasilkan oleh 1% b/v bahan pembantu isotoni (NaCl) = 0,576.

$$\Delta T_b = \frac{K \cdot m \cdot n \cdot 1000}{M \cdot L}$$

$\Delta T_b$  = Turunya titik beku larutan terhadap pelarut murninya

K = Turunya titik beku pelarut dalam MOLAR (Konstant krioskopik air=1,86 yang menunjukkan turunya titik beku 1 mol zat terlarut dalam 1000 g pelarut)

m = Zat yang ditimbang (g)

n = Jumlah ion

M = Berat molekul zat aktif

L = Massa pelarut (g)

#### 2.1.2 Metode Ekuivalensi NaCl

Didefinisikan sebagai suatu faktor yang dikonversikan terhadap sejumlah tertentu pelarut terhadap jumlah NaCl yang efek osmotik yang sama.

$$L = \frac{I}{C}$$

L = Turunya titik beku MOLAL

I = Turunya titik beku akibat zat terlarut (°C)

C = Konsentrasi molal zat terlarut

Atau

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

E = Ekuivalensi NaCl

L = Turunnya titik beku molal

M = Berat molekul zat terlarut

Catatan : Bila dalam pustaka tidak memperoleh data E atau nilai Tb maka dapat mempergunakan rumus berikut

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

Atau

$$E = 17 \frac{L_{130}}{M}$$

$\Delta T_b$  = Penurunan titik beku

Liso = Harga tetapan, untuk senyawa no elektrolit 1,86; untuk elektrolit lemah 2; untuk uni-valen 3,4 dll.

M = Berat molekul

m = Berat zat terlarut (g)

V = Volume larutan (mL)

Tabel 2.1. Daftar Harga Liso

Type zat	Liso	Contoh
Non elektrolit	1,9	Sukrosa
Elektrolit lemah	2	Phenobarbital
Elektrolit divalent	2	Zink sulfat
Elektrolit univalent	3,4	NaCl
Elektrolit unidivalen	4,3	Na Sulfat
Elektrolit diunitirvalent	5,2	Na Fosfat
Elektrolit diunivalent	4,8	Kalsium klorida
Elektrolit trivalent	6	Alumunium klorida

## 2.2 Contoh Perhitungan

R/ Ranitidin HCl 27,9 mg

Injeksi isotonis 1 mL

Langkah perhitungan

A. Kapasitas dapar

Adalah untuk mencegah terjadinya perubahan pH dengan sedikit penambahan asam atau sedikit penambahan basa. Kapasitas dapar untuk larutan steril (injeksi atau obat tetes mata ) berada dalam rentang 0,01 hingga 0,1.

Kapasitas dapar ini dihitung berdasarkan persamaan *Handersson-Hasselbach*:

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{(\text{garam})}{(\text{asam})}$$

Lantas diturunkan hingga diperoleh persamaan

$$\beta = 2,303 \times C \times \frac{K_a(H^+)}{[K_a(H^+)]^2}$$

Contoh perhitungan:

Jika diketahui bahwa pKa, dari ion asam fosfat adalah sebesar 7,21 dan diinginkan besarnya kapasitas dapar sebesar 0,01 pada pH 7, maka :

$$K = \text{antilog} - \text{pKa}$$

$$K_a = \text{antilog} - 7,2$$

$$K_a = 6,165 \times 10^{-8}$$

Setelah didapat nilai tetapan ionisasi asam fosfat barulah dicari berapa gram banyaknya senyawa  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  anhidrat dan senyawa  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  perlu ditambahkan.

Dimasukkan terlebih dahulu persamaan *Handersson-Hasselbach* untuk mencari perbandingan antara mol sama dengan mol garamnya:

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log - \frac{(\text{garam})}{(\text{asam})}$$

$$7 = 7,21 + \log - \frac{(\text{garam})}{(\text{asam})}$$

$$-0,21 = \log - \frac{(\text{garam})}{(\text{asam})}$$

$$\text{antilog}(-0,21) = \frac{(\text{garam})}{(\text{asam})}$$

$$\frac{(\text{garam})}{(\text{asam})} = 0,616$$

$$(\text{garam}) = 0,616 (\text{asam})$$

Lalu dicarilah besarnya nilai C atau konsentrasi molar total antara asam dengan garamnya berdasarkan nilai kapasitas dapar yang diinginkan:

$$\beta = 2,303 \times C \times \frac{K_a(H^+)}{[K_a(H^+)]^2}$$

$$\beta = 2,303 \times C \times \frac{6,165 \times 10^{-8} (10^{-7})}{[1,165 \times 10^{-8} + 1 \times 10^{-7}]^2}$$

$$0,01 = 2,303 \times C \times \frac{6,165 \times 10^{-15}}{[1,165 \times 10^{-7}]^2}$$

$$(\text{garam}) + (\text{asam}) = 0,0184 \text{ mol/L}$$

$$0,6165 (\text{asam}) + (\text{asam}) = 0,0184 \text{ mol/L}$$

$$1,6165 (\text{asam}) = 0,0184 \text{ mol/L}$$

$$(\text{asam}) = 0,011 \text{ mol/L}$$

$$\text{Bila } (\text{asam}) = 0,011 \text{ mol/L, maka } (\text{garam}) = 0,0184 - 0,011$$

$$(\text{garam}) = 0,0074 \text{ mol/L}$$

Setelah didapat mol masing-masing penyusun, maka akan diperoleh berat masing-masing senyawa penyusun larutan dapar tersebut.

$$\text{Gram (g)} = \text{mol} \times \text{berat molekul}$$

Untuk spesi asam;

$$\text{Gram asam} = 0,011 \text{ mol/L} \times 135,9$$

Gram asam = 1,4949 gram/L atau bila ditulis dalam satuan mg/100mL adalah

$$1494,9 \text{ mg} \times \frac{100 \text{ mL}}{1000 \text{ mL}} = 149,49 \text{ mg/100 mL.}$$

Untuk spesi garam;

$$\text{Gram garam} = 0,0074 \text{ mol/L} \times 357,9$$

Gram garam = 2,64846 gram/L atau bila ditulis dalam satuan mg/100 mL adalah

$$2648 \text{ mg} \times \frac{100 \text{ mL}}{1000 \text{ mL}} = 264,846 \text{ mg/100 mL}$$

Maka banyaknya senyawa  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  anhidrat dan  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  yang harus ditambahkan agar diperoleh dapar pada pH 7 dengan kapasitas dapar sebesar 0,01 adalah :

$\text{Na}_2\text{HPO}_4$  anhidrat seberat 264,846 mg/100 ml.

$\text{KH}_2\text{PO}_4$  sebesar 149,49 mg/100 mL

#### B. pH larutan

Syarat larutan dapar yang efektif adalah :

- pH-nya berada dalam rentang pH :  $\text{pka} - 1 < \text{pka} < \text{pka} + 1$
- Perbandingan mol antara basa konjugasi dengan asam antara 0,1 hingga 1

Dengan persamaan *Handersson-Hasselbach* :

$$\text{pH} = \text{pka} + \log \frac{(\text{garam})}{(\text{asam})}$$

$$\text{pH} = 7,21 + \log \frac{0,0074}{0,011}$$

$$\text{pH} = 7,04$$

Juga diperoleh perbandingan antara mol  $\frac{(\text{garam})}{(\text{asam})}$  adalah 0,677

#### C. Tonisitas

Dari perhitungan larutan dapar di atas diperoleh komposisi sediaan adalah sebagai berikut:

R/	Ranitidin HCl	27,9 mg
	$\text{Na}_2\text{HPO}_4$	2,64 mg
	$\text{KH}_2\text{PO}_4$	1,49 mg
	Aqua proinj ad 1 mL	

Tetapi formula diatas belumlah isotonis, maka dipilihlah NaCl sebagai zat pengisotonis.

D. Metode penurunan titik beku

Bila diketahui bahwa :

Zat	$\Delta T_f$	$E^{1\%}$	Berat Molekul
Ranitidine HCl	0,1	0,18	456
$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	0,24	0,12	357,9
$\text{KH}_2\text{PO}_4$	0,25	0,44	135,9

Maka:

Zat	$\Delta T_f$ (%)	Konsentrasi Zat (%)	Kons. Zat x $\Delta T_f$ 1%
Ranitidine HCl	0,1	2,79	0,279
$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	0,24	0,264	0,06336
$\text{KH}_2\text{PO}_4$	0,25	0,149	0,03725
Jumlah (a)			0,37961

$$W = \frac{0,52 - a}{b}$$

$$W = \frac{0,52 - 0,37961}{0,576}$$

$$W = 0,244 \text{ g/100 mL}$$

Tonisas larutan yang dibuat sebenarnya adalah:

$$0,9 - (+ 0,244)$$

$$= 0,656 \rightarrow \text{Hipotonis}$$

Jadi NaCl yang perlu ditambahkan agar diperoleh sediaan yang isotonis adalah:

$$0,9 - 0,656 = 0,244 \text{ g/ 100 ml}$$

**2,44 mg/mL**

Atau dapat pula dihitung dengan menggunakan metode ekivalensi NaCl.

Nilai ekivalensi NaCl yang didapat dari semua komposisi sediaan yang telah dikalikan dengan konsentrasi masing-masing zat, ditotalkan.

$$v = (\Sigma (E \times C) 111,1)$$

- v = larutan yang sudah isotonis
- E = Ekivalensi NaCl bahan obat
- C = Berat zat dalam gram
- 111,1 = volume 1 g NaCl yang isotonis

$$v = (\Sigma (E \times C) 111,1)$$

Zat	E	Konsentrasi Zat (%)	Kesetaraan NaCl (E x C)
Ranitidine HCl	0,18	2,79	0,5022
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> .12H <sub>2</sub> O	0,12	0,264	0,03168
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0,44	0,149	0,06556
Jumlah (E x C)			0,59944

$$v = 0,59944 \times 111,1$$

$$v = 66,6 \text{ ml}$$

Artinya, senyawa di atas akan isotonis jika dilarutkan dalam 66,6 ml air, jika pelarut yang digunakan sebanyak 100 mL air, maka sisa pelarut yang belum isotonis adalah:

$$100 \text{ ml} - 66,6 \text{ ml} = 33,4 \text{ ml}$$

Jadi, NaCl yang ditambahkan untuk membuat larutan isotonis 100 ml adalah  $0,9/100 \times 33,4 \text{ ml} = \mathbf{0,3 \text{ gram/ 100 ml}}$

$$= \mathbf{3 \text{ mg/ml}}$$

Jadi NaCl yang perlu ditambahkan agar diperoleh sediaan yang isotonis adalah 3 mg/mL

Sehingga didapat formula siap produksi adalah :

R/	Ranitidin HCl	27,9 mg
	NaHPO <sub>4</sub> anhidrat	0,98 mg
	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	1,5 mg
	NaCl	3 mg
	Aqua pro inj ad	1 mL

### 2.3 Anjuran Penimbangan

Tabel 2.1. Kelebihan Volume yang Dianjurkan

Volume yang tertera pada etiket (mL)	Kelebihan volume yang dianjurkan (mL)	
	Cairan encer	Cairan kental
0,5	0,1	0,12
1	0,1	0,15
2	0,15	0,25
5	0,30	0,50
10	0,50	0,70
20	0,60	0,90
30	0,80	1,20
50 atau lebih	2%	3%

(FI V, 1044)

Volume sediaan yang akan dibuat :

Ampul =  $(n + 2) c + 2$  mL

Vial =  $n \cdot c + 2$  mL

Keterangan : n = Jumlah sediaan yang diminta

c = Volume setiap unit sediaan yang telah dilebihkan  
volumenya sesuai anjuran FI V.

## **BAB III**

### **EVALUASI SEDIAAN STERIL**

#### **3.1 Evaluasi Fisika**

##### **3.1.1 Pengujian pH**

pH larutan akhir dapat diukur dengan menggunakan alat pH elektronik atau dengan kertas pH sederhana. Kemudian pH yang terukur dapat dibandingkan dengan nilai yang telah ditentukan sebagai indikator sediaan produk yang tepat dan keadaan biologis serta keadaan fisik yang diharapkan (Buchanan & Schneider, 2009).

##### **3.1.2 Bahan partikulat dalam injeksi**

Bahan partikulat merupakan zat asing yang bergerak dan asalnya tidak tentu, kecuali gelembung gas, yang tidak dapat dikuantitasi dengan analisis kimia karena jumlah materinya yang kecil dan komposisi yang heterogen. Larutan injeksi, termasuk larutan yang dikonstitusikan dari zat padat steril untuk penggunaan parenteral, harus bebas dari partikel yang dapat diamati pada pemeriksaan secara visual. Pengujian ini adalah uji fisika yang bertujuan menghitung partikel asing subvisibel dalam rentang ukuran tertentu. Untuk penetapan bahan partikulat dapat dilakukan dengan prosedur penghamburan cahaya dan mikroskopik (FI V, 1494).

##### **3.1.3 Penetapan volume injeksi dalam wadah**

Volume tidak kurang dari volum yang tertera pada wadah bila diuji satu per satu, atau bila volume wadah 1 mL dan 2 mL, tidak kurang dari jumlah volume wadah yang tertera pada etiket bila isi digabung.

Tabel 3.1 Kelebihan Volume yang Dianjurkan (FI V, 1570)

Volume yang tertera pada etiket (mL)	Kelebihan volume yang dianjurkan (mL)	
	Cairan encer	Cairan kental
0,5	0,1	0,12
1	0,1	0,15
2	0,15	0,25
5	0,30	0,50
10	0,50	0,70
20	0,60	0,90
30	0,80	1,20
50 atau lebih	2%	3%

#### 3.1.4 Uji keseragaman sediaan

Untuk menjamin konsistensi satuan sediaan, masing-masing satuan dalam betas harus mempunyai kandungan zat aktif dalam rentang sempit yang mendekati kadar yang tertera dalam etiket. Satuan sediaan didefinisikan sebagai bentuk sediaan yang mengandung dosis tunggal atau bagian dari suatu dosis zat aktif pada masing-masing satuan.

Keseragaman sediaan didefinisikan sebagai derajat keseragaman jumlah zat aktif dalam satuan sediaan. Keseragaman sediaan ditetapkan dengan salah satu dari dua metode, yaitu keragaman bobot dan keseragaman kandungan. Uji keseragaman kandungan berdasarkan pada penetapan kadar masing-masing kandungan zat aktif dalam satuan sediaan untuk menentukan apakah kandungan masing-masing terletak dalam batas yang ditentukan. Metode keseragaman kandungan dapat digunakan untuk semua kasus.

Uji keseragaman bobot diterapkan pada bentuk sediaan berikut:

1. Larutan dalam wadah satuan dosis
2. Sediaan padat (termasuk serbuk, granul dan sediaan padat steril) yang dikemas dalam wadah dosis tunggal dan tidak mengandung zat tambahan aktif atau inaktif.
3. 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 (FI V, 1526)

### 3.1.5 Uji kejernihan

Uji kejernihan dapat dilakukan dengan metode visual dan metode instrumental.

Pemeriksaan visual dilakukan dengan membandingkan larutan uji dengan larutan suspensi padanan yang dibuat segar. Kedua larutan dibandingkan di bawah cahaya yang terdifusi 5 menit setelah pembuatan suspensi padanan dengan tegak lurus kearah bawah tabung menggunakan latar belakang berwarna hitam. Difusi cahaya harus sedemikian rupa sehingga *suspensi padanan I* dapat dibedakan dari air dan suspensi *padanan II* dapat dibedakan dari suspensi *padanan I*. Larutan dianggap jernih apabila sama dengan air atau larutan yang digunakan dalam pengujian dengan kondisi yang dipersyaratkan, atau jika opalesense tidak lebih dari suspensi *padanan I*.

Metode instrumental dapat digunakan untuk mengukur tingkat dari opalesen. Tingkat dari opalesen dapat diterangkan dengan pengukuran menggunakan instrumental dari cahaya yang diserap atau disebarkan pada jumlah kepadatan optik submikroskopis yang tidak homogen dari larutan opalesen dan suspensi. Dua bagian dari teknik tersebut adalah nefelometri dan turbidimetri. Efek dari penghamburan cahaya dari partikel suspense dapat diukur dengan mengamati cahaya yang ditransmisikan (turbidimetri) atau cahaya yang dihamburkan (nefelometri) (FI V, 1521-1522).

### 3.1.6 Uji Kebocoran

Uji kebocoran dimaksudkan untuk mendeteksi ampul yang belum ditutup dengan sempurna. Kebocoran biasanya dideteksi dengan menghasilkan suatu tekanan negatif dalam ampul yang ditutup tidak sempurna, biasanya dalam ruang vakum, selagi ampul tersebut dibenamkan dalam larutan yang diberi zat warna (biasanya 0,5 sampai 1,0 % metilen biru). Tekanan atmosfer berikutnya kemudian menyebabkan zat warna mempenetrasi kedalam lubang, dapat dilihat setelah bagian luar ampul dicuci

untuk membersihkan zat warnanya. Vakum (27 inci Hg atau lebih) harus dengan tajam dilepaskan setelah 30 menit. Hanya setetes kecil zat warna yang bisa mempenetrasi ke lubang yang kecil (Lachman, 1994).

## **3.2 Evaluasi Biologi**

### **3.2.1 Uji efektivitas pengawet antimikroba**

Dalam sediaan steril dosis ganda, pengawet ditambahkan untuk menghambat pertumbuhan mikroba yang mungkin masuk pada pengambilan berulang.

Semua bahan antimikroba yang digunakan pada dasarnya toksik. Untuk melindungi konsumen secara maksimum, kadar pengawet yang efektif dalam kemasan akhir produk hendaknya di bawah tingkat toksik bagi manusia.

Kadar pengawet yang ditambahkan dapat dikurangi apabila bahan aktif dalam formulasi secara intrinsik mempunyai aktivitas anti mikroba. Untuk semua produk injeksi dosis ganda atau produk lain yang mengandung pengawet, harus menunjukkan efektivitas antimikroba baik sebagai sifat bawaan dalam produk maupun yang dibuat dengan penambahan pengawet. Efektivitas antimikroba juga harus ditunjukkan untuk semua produk dosis ganda sediaan topikal, oral dan sediaan lain seperti tetes mata, telinga, hidung, irigasi dan cairan dialisis (FI V, 1354).

### **3.2.2 Uji sterilitas**

Pengujian digunakan untuk bahan, sediaan, alat sesuai dengan farmakope yang dipersyaratkan harus steril. Hasil yang diterima menunjukkan bahwa tidak ada kontaminasi mikroba ditemukan dalam sampel dibawah kondisi pengujian. Pengujian sterilitas dilaksanakan pada kondisi aseptis. Untuk mencapai kondisi tersebut, lingkungan pengujian harus dibuat sama seperti ketika uji sterilitas dilakukan. Tindakan pencegahan untuk mencegah kontaminasi tidak boleh mempengaruhi mikroba yang ada dalam pengujian. Kondisi pengerjaan, ketika uji dilakukan dimonitor secara berkala dengan

melakukan sampling yang sesuai pada area kerja dan kontrol yang sesuai (FI V, 1359).

### 3.2.3 Uji endotoksin bakteri

Uji endotoksin bakteri adalah uji untuk mendeteksi atau mengkuantitasi endotoksin bakteri yang mungkin terdapat dalam sampel yang diuji. Pengujian dilakukan dengan *Limulus Amebocyte Lasate* (LAL) yang diperoleh dari ekstrak air amebosit dalam kepiting ladam kuda (*Limulus polyphemus* atau *Tachypleus tridentatus*) dan dibuat khusus sebagai pereaksi LAL (FI V, 1406). Sel-sel ini mengandung suatu protein yang membeku jika terdapat sejumlah tertentu endotoksin bakteri. Bila suatu larutan yang mengandung endotoksin bakteri ditambahkan ke dalam larutan reagen LAL, lisat tersebut menyebabkan larutan menjadi gel dalam waktu 1 jam (Buchanan & Schneider, 2009).

Terdapat dua tipe teknik uji, teknik pembentukan jendal gel dan teknik fotometrik. Teknik fotometrik mencakup metode turbidimetri yang didasarkan pada pembentukan kekeruhan setelah penguraian substrat endogen, dan metode kromogenik yang didasarkan pada pembentukan warna setelah terjadi penguraian kompleks kromogen-peptida sintetik. Lakukan salah satu dari teknik tersebut, kecuali dinyatakan lain dalam monografi. Jika terjadi keraguan, maka keputusan akhir pada hasil Teknik Pembentukan Jendal Gel, kecuali dinyatakan lain dalam monografi.

Pada Teknik Pembentukan Jendal Gel, penetapan titik akhir reaksi dilakukan dengan membandingkan langsung enceran dari zat uji dengan enceran endotoksin baku, dan jumlah endotoksin dinyatakan dalam unit Endotoksin (UE) (FI V, 1406).

### 3.2.4 Uji pirogen

Uji pirogen dilakukan pada kelinci karena kelinci sangat peka terhadap pirogen. Sampel produk parenteral disuntikan ke dalam vena telinga tiga kelinci, dan suhu badan ketiga kelinci tersebut dipantau. Adanya peningkatan

suhu tubuh mengindikasikan bahwa dalam sediaan tersebut terdapat pirogen (Buchanan & Schneider, 2009).

Pengujian ditujukan untuk sediaan yang dapat ditoleransi oleh kelinci percobaan pada dosis tidak lebih dari 10 mL per Kg berat badan yang disuntikkan ke dalam vena telinga setiap tiga kelinci dalam periode tidak lebih dari 10 menit (FI V, 1412).

### 3.2.5 Uji kandungan zat antimikroba

Komponen penting dalam injeksi yang dikemas dalam wadah dosis ganda adalah zat atau zat-zat yang dapat mengurangi bahaya cemaran mikroba. Farmakope mensyaratkan pencantuman nama dan jumlah zat antimikroba pada etiket.

Kadar pengawet antimikroba yang ditambahkan ke dalam sediaan parenteral dosis ganda atau dosis tunggal, sediaan telinga, hidung, dan mata, dapat berkurang selama masa berlakunya suatu produk. Oleh karena itu, produsen hendaknya menentukan kadar pengawet terendah yang masih efektif dan produk tersebut harus diformulasikan sedemikian untuk meyakinkan bahwa kadar terendah ini dilampaui selama masa berlakunya produk. Pada saat pembuatan, produk harus mengandung sejumlah pengawet antimikroba seperti tertera pada etiket (dalam rentang  $\pm 20\%$ ) (FI V, 1441).

### 3.2.6 Uji potensi antibiotik secara mikrobiologi

Aktivitas (potensi) antibiotik dapat ditunjukkan pada kondisi yang sesuai dengan efek daya hambatnya terhadap mikroba. Penurunan aktivitas antimikroba tidak dapat ditunjukkan oleh metode kimia, sehingga pengujian secara mikrobiologi atau biologi merupakan standar dalam penetapan penurunan aktivitas antimikroba.

Ada dua metode umum yang dapat digunakan, yaitu penetapan dengan lempeng-silinder atau "cawan" dan penetapan dengan cara "tabung" atau turbidimetri. Metode pertama berdasarkan difusi antibiotik dari silinder yang dipasang tegak lurus pada lapisan agar padat dalam cawan Petri atau cawan, sehingga mikroba yang ditambahkan dihambat pertumbuhannya pada daerah

berupa lingkaran atau "zona" di sekeliling silinder yang berisi larutan antibiotik. Metode turbidimetri berdasarkan atas hambatan pertumbuhan mikroba dalam larutan serba sama antibiotik, dalam media cair yang dapat menumbuhkan mikroba dengan cepat bila tidak terdapat antibiotik (FI V, 1392).

### **3.3 Evaluasi Kimia**

3.3.1. Uji identifikasi (sesuai dengan monografi bahan)

3.3.2. Penetapan kadar (sesuai dengan monografi bahan) (FI V, 1422)

**BAB IV**  
**FORMULA SEDIAAN**

1. Formula 1  
Aneurin Hydrochloridum 25 mg/mL  
Obat suntik dalam ampul 1 mL no. V
2. Formula 2  
Acidum Folicum 0,5%  
Obat suntik dalam ampul 1 mL no. V
3. Formula 3  
Atropin Sulfat 1%  
Obat tetes mata 10 mL
4. Formula 4  
Natrii Thiosulfat 10%  
Obat suntik dalam ampul 5 mL no. II
5. Formula 5  
Testosteron 10 mg/mL  
Injeksi dalam vial 10 mL No. I
6. Formula 6  
Glucosum 5%  
Infus intravena 250 mL

## DAFTAR PUSTAKA

- Depkes RI. 2014. *Farmakope Indonesia*. Edisi kelima. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Lachman, L. dan H. A. Lieberman. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri*. Jilid II. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Buchanan, E. C., dan Schneider, P.J. 2009. *Peracikan Sediaan Steril*. Edisi 2. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.