

TEKNOLOGI SEDIAAN FARMASI: SEDIAAN STERIL

**Jumasni Adnan
Nur Saadah Daud
Sri Budiasih
Nurbaiti
Camelia Dwi Putri Masrijal
Rose Intan Perma Sari
Diah Wardani
Widyastuti
Muhammad Arif
Ine Suharyani
Maria Dona Octavia**



GET PRESS INDONESIA

TEKNOLOGI SEDIAAN FARMASI: SEDIAAN STERIL

Penulis :

Jumasni Adnan
Nur Saadah Daud
Sri Budiasih
Nurbaiti
Camelia Dwi Putri Masrijal
Rose Intan Perma Sari
Diah Wardani
Widyastuti
Muhammad Arif
Ine Suharyani
Maria Dona Octavia

ISBN :

Editor : Dr. Neila Sulung, S.Pd., Ns., M.Kes.

Penyunting : Aulia Syaharani., S.Tr.Kes

Desain Sampul dan Tata Letak : Atyka Trianisa, S.Pd

Penerbit : GET PRESS INDONESIA

Anggota IKAPI No. 033/SBA/2022

Redaksi :

Jln. Palarik Air Pacah No 26 Kel. Air Pacah
Kec. Koto Tangah Kota Padang Sumatera Barat
Website : www.getpress.co.id
Email : adm.getpress@gmail.com

Cetakan pertama, Maret 2024

Hak cipta dilindungi undang-undang
Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk dan
dengan cara apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Segala Puji dan syukur atas kehadiran Allah SWT dalam segala kesempatan. Sholawat beriring salam dan doa kita sampaikan kepada Nabi Muhammad SAW. Alhamdulillah atas Rahmat dan Karunia-Nya penulis telah menyelesaikan Buku Teknologi Sediaan Farmasi: Sediaan Steril ini.

Buku Ini Membahas Ruang Lingkup Sediaan Steril, Komposisi Sediaan Steril, Pembuatan Sediaan Steril, Kajian Preformulasi, Sediaan Parenteral Volume Besar, Sediaan Parenteral Volume Kecil, Sediaan Parenteral Rekonstitusi, Sediaan Semisolid Steril, Sediaan Tetes Steril, Ketidaksterilan Produk, Penjaminan Mutu.

Proses penulisan buku ini berhasil diselesaikan atas kerjasama tim penulis. Demi kualitas yang lebih baik dan kepuasan para pembaca, saran dan masukan yang membangun dari pembaca sangat kami harapkan.

Penulis ucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah mendukung dalam penyelesaian buku ini. Terutama pihak yang telah membantu terbitnya buku ini dan telah mempercayakan mendorong, dan menginisiasi terbitnya buku ini. Semoga buku ini dapat bermanfaat bagi masyarakat Indonesia.

Padang, Maret 2024

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	ii
DAFTAR GAMBAR	vi
DAFTAR TABEL	vii
BAB 1 RUANG LINGKUP SEDIAAN STERIL	1
1.1 Pendahuluan.....	1
1.2 Sterilisasi.....	1
1.3 Sediaan Steril.....	4
1.4 Rute Pemberian Sediaan Steril	7
DAFTAR PUSTAKA.....	12
BAB 2 KOMPOSISI SEDIAAN STERIL	13
2.1 Komposisi Sediaan Parenteral	13
2.2 Komposisi Sediaan Obat Mata (Oftalmik)	22
DAFTAR PUSTAKA.....	26
BAB 3 PEMBUATAN SEDIAAN STERIL	27
3.1 Pendahuluan.....	27
3.2 Sediaan Steril.....	28
3.3 Bahan-bahan dalam Sediaan Steril.....	29
3.3.1 Bahan Aktif Sediaan Steril	29
3.3.2 Bahan Tambahan Sediaan Steril.....	29
3.4 Pembuatan Sediaan Steril.....	34
DAFTAR PUSTAKA.....	40
BAB 4 KAJIAN PREFORMULASI	41
4.1 Pendahuluan.....	41
4.2 Tahap Awal Studi Preformulasi	43
4.3 Faktor Preformulasi	46
4.3.1 Parameter Fisikokimia	47
DAFTAR PUSTAKA.....	49
BAB 5 SEDIAAN PARENTERAL VOLUME BESAR.....	51
5.1 Pendahuluan.....	51
5.2 Klasifikasi.....	52
5.3 Manfaat	58
5.4 Komponen.....	59
5.5 Proses Pembuatan.....	59
5.5.1 Persiapan bahan baku dan peralatan yang	

steril.....	59
5.5.2 Proses Pembuatan Sediaan Parenteral Volume	
Besar	59
DAFTAR PUSTAKA	61
BAB 6 SEDIAAN PARENTERAL VOLUME KECIL.....	63
6.1 Pendahuluan	63
6.2 Klasifikasi Sediaan Parenteral Volume Kecil.....	64
6.2.1 Ampul dosis tunggal.....	64
6.2.2 Vial dosis ganda	65
6.2.3 Jarum suntik yang sudah diisi sebelumnya	66
6.3 Formulasi Sediaan Parenteral Volume Kecil.....	67
6.3.1 Pelarut Air Untuk Injeksi	67
6.3.2 Pirogen	68
6.3.3 Pelarut Non-Air	68
6.3.4 Zat Adiktif.....	68
6.3.5 Zat Antimikroba.....	69
6.3.6 Zat Antioksidan	69
6.3.7 Zat penyangga.....	69
6.3.8 Zat Tonisitas.....	70
6.4 Satuan Konsentrasi	71
6.5 Injeksi Khusus	72
6.5.1 Suspensi.....	72
6.5.2 Injeksi Kering	72
6.5.3 Injeksi Non-Aqueous.....	72
DAFTAR PUSTAKA	73
BAB7 SEDIAAN PARENTERAL REKONSTITUSI.....	75
7.1 Obat Suntik.....	75
7.1.1 Rute Intravena	76
7.1.2 Rute Intramuskular	76
7.1.3 Rute Subkutan	77
7.2 Sediaan Parenteral.....	77
7.2.1 Sediaan Parenteral Rekonstitusi.....	78
7.2.2 Pelarut dan Pembawa untuk Obat Suntik.....	79
DAFTAR PUSTAKA	83
BAB 8 SEDIAAN SEMISOLID STERIL	85
DAFTAR PUSTAKA	97
BAB 9 SEDIAAN TETES STERIL	99

9.1 Pendahuluan.....	99
9.2 Sediaan Tetes Mata Steril.....	100
9.3 Sediaan Tetes Telinga Steril.....	102
9.4 Sediaan Tetes Hidung Steril.....	105
9.5 Tetes Mata Dan Telinga Steril Untuk Hewan.....	107
DAFTAR PUSTAKA.....	109
BAB 10 KETIDAKSTERILAN PRODUK.....	111
10.1 Pendahuluan.....	111
10.2 Faktor-faktor penyebab ketidaksterilan produk.....	112
10.2.1 Bangunan dan lingkungan	112
10.2.2 Teknologi isolator	113
10.2.3 Mesin pengisian, penutup dan penyegel.....	114
10.2.4 Prosedur produksi.....	114
10.2.5 Personel	114
10.2.6 Desain prosedur dan peralatan pembersihan, sterilisasi dan sanitasi	115
10.2.7 Air	116
10.2.8 Kemasan	116
10.3 Pengujian sterilitas produk.....	117
10.4 Besar Sampel	120
10.5 Kontaminasi mikrobiologi	122
10.6 Uji Sterilitas secara Robotik.....	123
DAFTAR PUSTAKA.....	125
BAB 11 PENJAMINAN MUTU.....	127
11.1 Pendahuluan.....	127
11.2 Tujuan dan Ruang Lingkup Penjaminan Mutu	128
11.2.1 Tujuan	128
11.2.2 Ruang Lingkup	128
11.3 Perencanaan Validasi	129
11.4 Pengaturan Validasi.....	130
11.5 Keuntungan Validasi	130
11.6 Metode Validasi.....	131
11.6.1 Validasi Prospektif.....	131
11.6.2 Validasi Concurrent.....	133
11.6.3 Validasi Retrospektif	133
11.6.4 Revalidation.....	134
11.7 Tahapan Proses Validasi.....	135

11.7.1 Tahap 1- Desain proses	135
11.7.2 Tahap 2 – Kualifikasi Proses.....	135
11.7.3 Tahap 3 – Proses Verifikasi Lanjutan	136
11.8 Persyaratan Validasi sediaan steril	136
11.9 Proses Penjaminan Mutu Manufaktur Sediaan Steril....	137
11.9.1 Bahan Baku (Bahan Aktif Farmasi dan Bahan Tambahan)	137
11.9.2 Wadah Dan Penutup	138
11.9.3 Proses Filtrasi.....	138
11.9.4 Proses Pengisian dan Penyegelelan	138
11.9.5 Desain Proses Rancangan Sterilisasi	139
DAFTAR PUSTAKA	142
BIODATA PENULIS	

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1. Skema pemilihan metode sterilisasi secara umum.....	4
Gambar 1.2. Rute Injeksi ke dalam dan menembus kulit	9
Gambar 1.3. Rute injeksi intrakardiak.....	10
Gambar 1.4. Rute injeksi epidural.....	10
Gambar 1.5. Rute injeksi intrabursa	11
Gambar 3.1. Contoh penyaring untuk sterilisasi	37
Gambar 4.1. Tahap Awal Studi Prefomulasi.....	43
Gambar 4.2. Tahap Studi Preformulasi	45
Gambar 4.3. Skema Preformulasi.....	45
Gambar 6.1. Rute Injeksi.....	64
Gambar 6.2. Wadah Ampul Kaca dan Plastik	65
Gambar 6.3. Wadah Vial.....	66
Gambar 6.4. Jarum Suntik Hipodermik Untuk Penggunaan Tunggal	66
Gambar 10.1. Penyebab ketidaksterilan produk	111
Gambar 10.2. Contoh isolator untuk uji sterilitas	113
Gambar 10.3. Standar pakaian untuk ruang kelas A dan B	115

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Beberapa Sediaan Injeksi dalam Minyak	21
Tabel 3.1. Dapar untuk sediaan parenteral	31
Tabel 3.2. Daftar kelebihan volume injeksi	36
Tabel 4.1. Parameter fisikokimia.....	48
Tabel 5.1. Data nilai $\Delta T_f 1\%$ (Penurunan titik beku yang diakibatkan oleh 1% zat)	58
Tabel 8.1. Sediaan salep dan gel mata	89
Tabel 10.1. Batas mikroba yang disarankan selama proses produksi	112
Tabel 10.2. Mikroorganisme yang direkomendasikan sebagai kontrol positif pada uji sterilitas.....	118
Tabel 10.3. Metode inaktivasi bakteriostatik/ fungistatik pada uji sterilitas dengan metode <i>Direct Transfer</i> (DT).....	119
Tabel 10.4. Kemungkinan penerimaan suatu batch dinyatakan steril jika besar kontaminasi 0,1%	120
Tabel 10.5. Kemungkinan ditemukannya minimal 1 unit tidak steril dengan besar sampel 20 pada uji sterilitas	121
Tabel 10.6. Bakteri penyebab positif palsu pada uji sterilitas	122

BAB 1

RUANG LINGKUP SEDIAAN STERIL

Oleh Jumasni Adnan

1.1 Pendahuluan

Secara umum kita memahami bahwa farmasi merupakan suatu disiplin ilmu yang berbicara tentang obat-obat, ketika kita berbicara tentang obat salah satu hal yang sangat berkaitan adalah bagaimana memproduksi atau membuat obat tersebut. Nah dalam buku ini akan kita bahas tentang bagaimana membuat suatu sediaan farmasi dalam hal ini Sediaan steril atau parenteral, baik itu bahan obat dan bahan tambahan serta hal hal yang harus diperhatikan dalam sediaan parenteral.

Sebagai informasi, pemahaman dan kemampuan sterilisasi sangat penting karena selama proses pembuatan atau produksi sediaan steril proses sterilisasi dapat dilakukan di awal, pertengahan dan di akhir pembuatan sediaan.

1.2 Sterilisasi

Steril adalah suatu kondisi yang bebas dari berbagai bentuk kehidupan mikroorganisme baik yang bersifat patogen maupun non patogen, sedangkan sterilisasi sendiri merupakan suatu proses untuk menghilangkan atau memusnahkan semua mikroorganisme dari suatu benda atau bahan (material). Harus diperhatikan bahwa cara apapun yang digunakan untuk mensterilkan, tidak boleh ada organisme hidup yang tertinggal (Tungadi R,2017).

Ada beberapa metode sterilisasi yang dapat digunakan dalam mensterilkan khususnya sediaan parenteral atau sediaan steril lainnya. Metode sterilisasi terdiri atas (Depkes RI, 1995; Rahman, 2009):

1. Sterilisasi Panas Uap

Sterilisasi panas uap adalah sterilisasi dengan uap jenuh di bawah tekanan didalam autoklaf. Siklus autoklaf dalam farmakope untuk mensterilkan pereaksi atau media

kecuali dinyatakan lain adalah suhu 121°C dengan tekanan 2 atm selama 15 menit.

Sediaan atau bahan yang akan disterilkan dalam wadah yang cocok dan ditutup kedap. Untuk sediaan dengan volume setiap wadah kurang atau sama dengan 100 mL maka proses sterilisasi dilakukan menggunakan uap jenuh dengan suhu 115°C-116°C selama 30 menit, dan untuk sediaan dengan volume setiap wadah lebih dari 100 mL maka sterilisasi dilakukan pada suhu 115°C-116°C selama 60 menit. Bahan agen infeksius dan spronya disterilkan pada suhu 135°C selama 1 jam. Sterilisasi uap panas dapat dilakukan pada bahan yang stabil terhadap pemanasan. Keuntungan dari sterilisasi uap panas antara lain proses sterilisasi yang cepat karena uap dapat menembus bahan, mudah dan sederhana, namun tidak menghilangkan pyrogen.

2. Sterilisasi Panas Kering

Sterilisasi panas kering dilakukan dengan menggunakan oven dengan udara yang dipanaskan dan disaring dan didistribusikan ke seluruh bejana secara merata. Bahan yang dapat disterilkan dengan metode ini adalah bahan atau zat yang stabil terhadap pemanasan, sensitive terhadap lembab, selain itu metode ini juga dapat mensterilkan sebum dan minyak lemak. Keuntungan dari sterilisasi panas kering antara lain mudah, sederhana dan dapat menghilangkan pyrogen pada suhu tertentu, namun membutuhkan waktu yang lebih lama.

3. Sterilisasi gas

Sterilisasi gas sering dipilih sebagai alternatif jika bahan yang akan disterilkan bersifat termolabil atau tidak mampu bertahan pada suhu tinggi jika digunakan sterilisasi uap atau panas kering. Salah satu bahan aktif yang umum digunakan dalam sterilisasi gas adalah etilen oksida. Namun, etilen oksida memiliki kekurangan, seperti mudah terbakar, bersifat mutagenik, dan berpotensi meninggalkan residu toksik dalam bahan yang disterilkan, terutama yang mengandung ion klorida. Keterbatasan utama dari proses sterilisasi dengan etilen oksida adalah kemampuannya yang terbatas dalam berdifusi hingga ke

bagian paling dalam dari bahan yang disterilkan. Selain etilen oksida, Formaldehid juga merupakan gas yang bisa digunakan untuk tujuan sterilisasi gas. Metode ini umumnya diterapkan dalam sterilisasi peralatan medis, pakaian medis dan bahan-bahan seperti pipet, cawan petri sekali pakai. Keuntungan dari metode ini adalah jangkauan sterilisasi yang luas dan prosesnya lebih cepat sehingga dapat digunakan untuk mensterilkan ruangan.

4. Sterilisasi dengan radiasi

Sterilisasi Radiasi dapat berupa radiasi ion, sinar ultraviolet (UV), Sinar Gamma dan sinar Katoda. Keuntungan sterilisasi dengan radiasi antara lain metode lebih akurat, waktu yang singkat dengan jumlah bahan yang lebih banyak, sterilisator berkapasitas besar, kenaikan suhu dapat diabaikan, daya degradasi plastik kecil serta dapat digunakan untuk bahan yang kering dan basah, namun tidak dapat menghilangkan pyrogen, persyaratan kerja yang ketat dan bermodal besar.

5. Sterilisasi dengan penyaringan

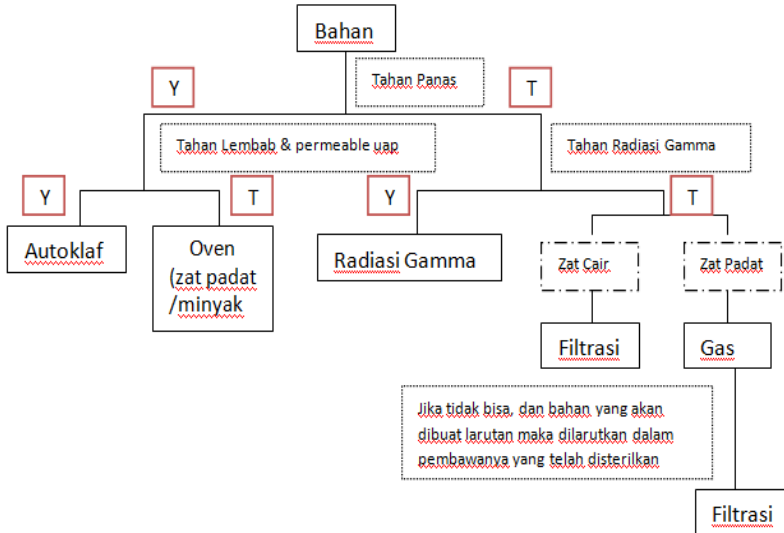
Penyaringan seringkali digunakan dalam sterilisasi larutan yang tidak stabil terhadap panas dengan menggunakan alat penyaring yang dapat menahan mikroorganisme, sehingga mikroorganisme yang terdapat dalam larutan dapat dipisahkan secara fisik.

Penyaring biasanya terdiri dari suatu matriks berpori yang tertutup rapat atau terpasang dalam wadah yang tidak dapat dilewati oleh mikroorganisme. Efektivitas penyaringan tergantung pada ukuran pori bahan dan daya serap bakteri di dalam matriks penyaring atau mekanisme penyaringannya.

Penyaringan untuk tujuan sterilisasi biasanya menggunakan penyaringan dengan membran berporositas $0,2\ \mu\text{m}$ atau kurang. Salah satu keunggulan sterilisasi penyaringan adalah prosesnya yang mudah dan sederhana, namun hanya cocok untuk larutan, memiliki kapasitas sterilisasi yang terbatas, mungkin menyerap beberapa bahan, dan tidak menghilangkan pirogen.

6. Sterilisasi dengan bahan kimia

Sterilisasi kimiawi dengan menggunakan bahan desinfektan, yaitu bahan yang dapat membunuh sel sel vegetative dan jasad renik. Contoh desinfektan adalah fenol, alkohol dan halogen.



Gambar 1.1. Skema pemilihan metode sterilisasi secara umum

1.3 Sediaan Steril

Sediaan steril merupakan sediaan farmasi terapeutis yang bebas mikroorganisme dengan sterilitas khusus yang disebabkan oleh metode, tempat atau saluran pemberiannya. Sediaan steril termasuk sediaan parenteral, mata dan irigasi (Rahman,2009; Buchanan, 2010).

Parenteral berasal dari kata *para* dan *enteron* yang berarti diluar usus halus, sehingga dapat juga dikatakan bahwa parenteral merupakan rute pemberian lain dari rute oral. Pemberian obat secara parenteral umumnya diberikan jika diinginkan kerja obat yang cepat, penderita tidak dapat menggunakan obat secara oral atau jika obat menjadi kurang/tidak efektif jika diberikan melalui rute lain (Agoes Goeswin, 2009)

Sediaan Parenteral merupakan sediaan obat steril dapat berupa larutan atau suspensi, yang dikemas sedemikian rupa hingga cocok untuk diberikan dalam bentuk injeksi hipodermis dengan pembawa atau zat pensuspensi yang cocok (Agoes Goeswin, 2009).

Ada beberapa keuntungan pada pemberian secara parenteral antara lain (Agoes Goeswin, 2009; Tungadi, 2017; Artini KS dan Wardani TS. 2022) :

1. Obat memiliki mula kerja (onset) yang cepat
2. Efek obat dapat diramalkan
3. Ketersediaan hayati (Bioavailabilitas) hampir sempurna
4. Obat dapat diberikan kepada pasien yang tidak sadar.

Selain memiliki kelebihan, sediaan parenteral tentunya tidak lepas dari kekurangan antara lain (Agoes Goeswin, 2009; Tungadi, 2017; Artini KS dan Wardani TS. 2022) :

1. Menimbulkan ketidaknyamanan (rasa nyeri) pada saat disuntikkan
2. Sulit atau hampir tidak dapat diperbaiki jika terjadi kesalahan dalam pemberian
3. Obat yang telah masuk kedalam tubuh pasien, sulit untuk dikeluarkan
4. Kurang praktis karena obat hanya dapat diberikan oleh tenaga kesehatan seperti perawat.

Sediaan parenteral harus memenuhi persyaratan agar dapat memberikan efek yang optimal, persyaratan yang harus dipenuhi sediaan parenteral adalah sebagai berikut (Agoes Goeswin, 2009; Buchanan E. Clyde. 2010; Tungadi, 2017; Artini KS dan Wardani TS. 2022) :

1. Steril
2. Bebas pirogen untuk obat suntik yang selalu penyuntikan diberikan > 10 ml

Pirogen merupakan senyawa organik dari kontaminasi mikroba yang dapat menyebabkan demam atau reaksi fibril pada penerima suntikan intravena, dengan pembawa dapat berupa air, minyak nabati dan palarut organik tertentu dengan persyaratan pada farmakope.

3. Isotonis (jika larutan tertentu konsentrasinya sama besar dengan konsentrasi dalam sel darah merah sehingga tidak terjadi pertukaran cairan diantara keduanya (ekivalen dengan 0,9% NaCl)
4. Isohidris, jika pH suatu larutan zat pH cairan tubuh 7,4
5. Jernih dan Bebas partikulat asing
6. Stabil baik secara fisika, kimia, maupun mikrobiologi
7. Tidak toksik
8. Tidak memungkinkan terjadi reaksi antar bahan

Secara umum, terdapat 5 bentuk sediaan parentral, yaitu (Tungadi, 2017; Artini KS dan Wardani TS. 2022):

1. Larutan yang dapat langsung diinjeksikan.
2. Serbuk padat, dilarutkan dalam larutan pembawa sebelum dapat digunakan.
3. Suspensi yang dapat langsung diinjeksikan.
4. Emulsi yang dapat langsung diinjeksikan
5. Larutan pekat, diencerkan terlebih dahulu sebelum digunakan.

Jenis sediaan parenteral antara lain (Syamsuni. 2006; Anief M, 2012; Tungadi, 2017; Artini KS dan Wardani TS. 2022):

1. Berdasarkan Pengemasan

- a. Sediaan injeksi dalam ampul disebut Single dose unit
- b. Sediaan injeksi dalam Vial disebut Multiple dose
- c. Cairan volume besar infus intravena

2. Berdasarkan Bentuk Fisik dari Produk

1. Larutan steril
2. Suspensi steril
3. Emulsi steril
4. Padat steril

2. Berdasarkan Penggunaan

- a. Injeksi yaitu larutan obat dalam pembawa yang sesuai, dengan atau tanpa bahan tambahan dan digunakan secara parenteral.
- b. Cairan Infus yaitu injeksi volume besar yang digunakan untuk berbagai tujuan, termasuk nutrisi dasar seperti infus dekstrosa, perbaikan keseimbangan elektrolit

seperti infus Ringer dengan kandungan ion Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , dan Cl^- , pengganti cairan tubuh seperti infus dekstrosa dan NaCl , serta untuk membantu diagnosis seperti injeksi manitol untuk menentukan fungsi ginjal.

- c. Radiopharmaceutical yaitu injeksi yang mengandung bahan radioaktif, digunakan untuk diagnosis dan pengobatan dalam jaringan organ.
- d. Zat Padat Kering atau Larutan Pekat yaitu bahan yang tidak stabil dalam bentuk cair atau larutan sehingga dibuat dalam bentuk zat padat kering dan dilarutkan sebelum digunakan.
- e. Larutan Dialisis yaitu larutan yang digunakan untuk menghilangkan senyawa-senyawa toksis yang biasanya dikeluarkan oleh ginjal, terutama pada kasus keracunan, gagal ginjal, atau pada pasien yang menunggu transplantasi ginjal. Dialisis adalah prosedur darurat untuk menyelamatkan nyawa, di mana senyawa-senyawa dipisahkan dalam larutan berdasarkan perbedaan kemampuan berdifusi melalui membran. Larutan yang tersedia untuk dialisis umumnya mengandung dekstrosa sebagai sumber kalori utama, vitamin, mineral, elektrolit, dan asam amino/peptida sebagai sumber nitrogen.
- f. Bahan Diagnostik yaitu bahan yang digunakan dalam pemeriksaan, pencegahan dan pengobatan penyakit infeksi berdasarkan reaksi antara antibodi dan antigen yang relevan.

1.4 Rute Pemberian Sediaan Steril

Pengetahuan tentang rute pemberian obat steril penting untuk diketahui bagi farmasis, hal ini bukan hanya agar dapat menyuntikkan atau memberikan obat dengan benar namun lebih ditekankan pada persyaratan farmasetik dalam seperti pemilihan wadah yang sesuai, pH, pemilihan bahan tambahan khususnya pengawet dan pengisotonis (Syamsuni. 2006; Artini KS dan Wardani TS. 2022) :

1. Rute Intravena (i.v)

Rute pemberian obat secara intravena merupakan pemberian obat dengan cara obat disuntikkan langsung ke dalam pembuluh darah vena sehingga memiliki *onset of action* segera karena tidak ada proses absorpsi. Obat bekerja efisien dan bioavailabilitas mencapai 100%.

Sediaan biasanya berupa larutan dalam air dengan jumlah kecil (< 5 mL), bila dalam bentuk emulsi lemak, partikel minyak tidak boleh lebih besar dari ukuran eritrosit dan untuk sediaan suspensi steril tidak dianjurkan diberikan secara intravena karena adanya partikel dapat menyebabkan emboli, selain itu zat aktif tidak boleh merangsang pembuluh darah untuk menghindari hemolisa.

2. Rute Intramuscular (i.m)

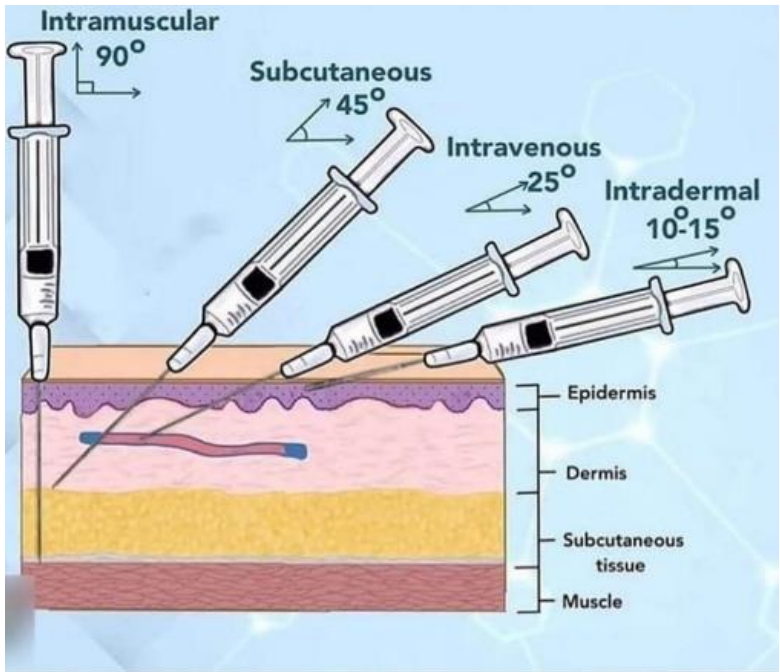
Pemberian Obat secara intramuscular dilakukan dengan menyuntikkan obat pada otot, injeksi dalam bentuk larutan, suspensi, atau emulsi dapat diberikan dengan cara ini.

3. Rute Intradermal (id)

Pemberian obat dilakukan dengan menyuntikkan ke dalam corium, yaitu lapisan kulit dibawah epidermis dengan volume penyuntikan yang lebih sedikit yaitu sekitar 0,1 -0.2 mL

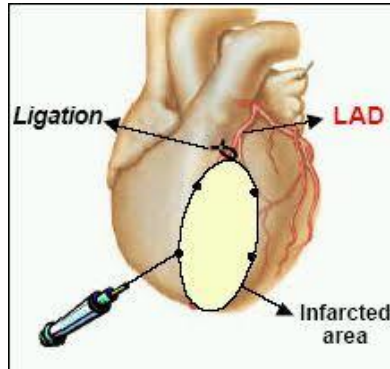
4. Rute Subkutan (sc)

Pemberian obat dilakukan dengan menyuntikkan obat dibawah permukaan kulit yaitu pada jaringan interstitial longgar lengan, paha atau bokong. Volume suntikan jarang lebih dari 0,2 mL.



Gambar 1.2. Rute Injeksi ke dalam dan menembus kulit
 (Sumber : <https://gustinerz.com/4-cara-pemberian-obat-injeksi-atau-parenteral/> diakses 06 maret 2024)

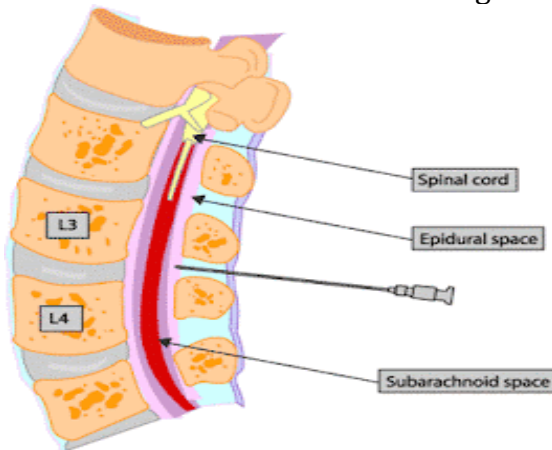
5. Rute Intraarterium (ia)
 Pemberian obat dilakukan dengan menyuntikkan obat kedalam pembuluh darah arteri/perifer atau tepi dengan volume suntikan -10 mL
6. Rute Intrakordal/intrakardiak (ikd)
 Pemberian obat dilakukan dengan menyuntikkan obat kedalam otot jantung atau ventrikel dan dilakukan hanya dalam keadaan gawat



Gambar 1.3. Rute injeksi intrakardiak

(Sumber : <https://edukasifarmasi.blogspot.com/2018/04/edisi-ilmu-resep-injeksi.html> diakses 06 maret 2024)

7. Rute Intratekal (it), intraspinal (is) dan intradural (id)
Pemberian obat dilakukan dengan menyuntikkan obat kedalam saluran sumsum tulang belakang didasar otak tempat terdapatnya cairan serebrospinal
8. Rute Peridural (pd) ekstradural, epidural
Pemberian obat dilakukan dengan menyuntikkan obat kedalam ruang epidural, terletak diatas durameter , lapisan penutup terluar dari otak dan sumsum tulang belakang



Gambar 1.4. Rute injeksi epidural

(Sumber : <https://perawatanestesiindonesia.blogspot.com/2011/04/anestesia-epidural.html>. Diakses 06 Maret 2024)

9. Rute Intraartikular

Pemberian obat dilakukan dengan menyuntikkan obat kedalam sendi.

10. Rute Subkonjungtiva

Pemberian obat dilakukan dengan menyuntikkan obat kedalam selaput lendir dibawah mata

11. Rute Intrabursa

Pemberian obat dilakukan dengan menyuntikkan obat kedalam *bursa subcromillis* atau *bursa olecranon* yaitu kantung yang berisi cairan pelumas untuk mengurangi gesekan antar tulang, tendon dan otot saat melakukan gerakan



Gambar 1.5. Rute injeksi intrabursa

(Sumber :

<https://edukasifarmasi.blogspot.com/2018/04/edisi-ilmu-resep-injeksi.html>)

12. Rute Intraperitoneal (ip)

Pemberian obat dilakukan dengan menyuntikkan obat kedalam rongga perut

DAFTAR PUSTAKA

- Agoes Goeswin. 2009. *Sediaan Farmasi Steril* (SFI-4) Bogor: ITB Press
- Agoes Goeswin. 2013. *Pengembangan Sediaan Farmasi* (SFI-1). Bogor: ITB Press
- Anief, M., 2012. *Farmasetika*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Artini KS dan Wardani TS. 2022. *Farmasetika 4: Formulasi Sediaan Steril*. : Pustaka Baru/Cv Pustaka Mahardika
- Depkes RI, 1995. *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Bucgan E. Clyde. 2010. *Peracikan Sediaan Steril Edisi 2*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC
- Rahman L dan Natsir. *Sediaan Farmasi Steril*. 2009. Makassar: Lembaga Penerbitan Universitas Hasanuddin (Lephas)
- Syamsuni. 2006. *Farmasetika Dasar dan Hitungan Farmasi*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Tungadi R. 2017. *Teknologi Sediaan Steril*. Makassar: Sagung Seto

BAB 2

KOMPOSISI SEDIAAN STERIL

Oleh Nur Saadah Daud

2.1 Komposisi Sediaan Parenteral

Produk steril adalah bentuk sediaan farmasi yang bebas mikroorganisme termasuk sediaan parenteral, sediaan optalmik seperti larutan, suspensi dan salep mata. Rute pemberian yang diberikan secara injeksi diperlukan untuk mendapatkan onset aksi yang cepat terutama pada pasien dengan kondisi tidak sadar dan darurat sehingga tidak bisa diajak berkerja sama untuk diberikan obat secara per oral. Bentuk sediaan farmasi berupa sediaan parenteral dipilih untuk membawa obat yang akan diinjeksikan ke dalam tubuh. Eksiipien yang digunakan harus sesuai dengan kebutuhan formula sediaan parenteral seperti bahan pelarut, agen pensuspensi, agen penyangga, zat penstabil dan pengawet antimikroba yang dibuat isotonis terhadap darah. Saat digunakan eksiipien tersebut tidak boleh mempengaruhi stabilitas, bioavailabilitas, keamanan dan efikasi dari bahan aktif karena dapat menyebabkan toksisitas atau iritasi lokal (Deepika S and Alagumanivasagam G, 2020).

Produk steril parenteral dibuat dengan teliti menggunakan metode yang dirancang untuk menjamin bahwa sediaan memenuhi persyaratan sterilitas, pirogen, bahan partikulat, dan kontaminan lain sesuai Farmakope, serta jika perlu mengandung bahan pengawet antimikroba (Kemenkes, 2020). Penambahan eksiipien pada formula sediaan parenteral bertujuan antara lain untuk :

1. Menjaga kelarutan obat.
2. Menjaga stabilitas, baik secara kimia maupun fisika bahan obat.
3. Menjaga sterilitas larutan (untuk dosis ganda).
4. Menjaga isotonisitas produk.
5. Mengurangi rasa nyeri dan iritasi saat penyuntikan (Lukas, 2011).

Komposisi formula sediaan parenteral terdiri dari bahan aktif dan bahan tambahan (eksipien).

1. Bahan Aktif

Bahan aktif harus memiliki sifat yang stabil dan aman dalam formulasi sediaan parenteral. Bentuk sediaan obat untuk penggunaan parenteral tergantung pada sifat zat aktif yang terkait dengan sifat fisika dan kimianya sebagai obat, serta pertimbangan terapeutik tertentu. Pada umumnya apabila suatu obat bersifat tidak stabil di dalam larutan, obat tersebut dapat dibuat serbuk kering yang ditujukan untuk rekonstitusi dengan suatu pelarut yang tepat pada saat akan diberikan kepada pasien, atau obat tersebut dibuat dalam bentuk suspensi. Apabila obat tersebut tidak stabil di dalam air, pelarut air dapat digantikan sebagian atau seluruhnya dengan pelarut lain ketika obat tersebut tidak dapat larut. Apabila obat tersebut tidak larut dalam air, sediaan injeksi dapat dibuat dalam bentuk suspensi dalam air atau sebagai larutan dalam pelarut non air yang sesuai seperti minyak nabati. Apabila obat hendak dibuat sebagai larutan dengan pelarut air, maka bentuk garam larut air dari obat tersebut sering kali dibuat (Allen, Popovich and Ansel, 2013).

2. Bahan Tambahan

a. Pengawet Antimikroba

Eksipien ini ditambahkan untuk membunuh dan menghambat pertumbuhan mikroorganisme yang dapat masuk saat wadah dibuka. Sterilitas produk dijaga oleh bahan pengawet ini selama masa penyimpanan dan penggunaan. Bahan pengawet diperlukan dalam pembuatan sediaan pemberian vial dosis ganda pada wadah yang sama karena adanya kemungkinan terjadinya kontaminasi yang tidak disengaja selama penggunaan berulang. Bahan tersebut juga ditambahkan pada beberapa produk dosis tunggal untuk memberikan jaminan tambahan atas sterilitas produk (Deepika S and Alagumanivasagam G, 2020).

Pengawet antimikroba yang dapat digunakan dalam sediaan parenteral adalah fenil merkuri nitrat dan asetat 0,002%, thimerosal 0,01%, benzeltonium klorida 0,01% dan benzalkonium klorida 0,01%, benzil alkohol 1-2%, fenil etil alkohol 0,5%, fenol 0,5%, kresol 0,3-0,5%, klorokresol 0,1-0,3%, metakresol 0,1-0,3%, klorobutanol 0,25-0,5%, metil paraben (nipagin atau metil p-hidroksi benzoat) 0,18% dan propil paraben (nipasol atau propil p-hidroksi benzoat) 0,2% (Allen, 2018).

b. Larutan bufer (*Buffering agent*)

Larutan bufer (larutan penyangga/larutan dapar) ditambahkan pada formula produk steril bertujuan untuk mengatur pH guna optimalisasi kelarutan dan stabilitas. Kapasitas bufer yaitu ketahanan terhadap perubahan baik penambahan asam atau basa dan umumnya rendah sehingga sistem ini tidak akan mengubah pH cairan tubuh saat injeksi. Namun demikian, sistem bufer ini harus cukup kuat untuk menahan perubahan pH pada saat penyimpanan dan saat penggunaan. Bahan pendapar yang umum digunakan adalah bufer asetat, sitrat, fosfat dan glutamat (Allen, 2018).

c. Antioksidan

Antioksidan ini berfungsi untuk menjaga kestabilan produk yang teroksidasi dan selama masa penyimpanan. Antioksidan yang paling banyak digunakan dalam larutan parenteral adalah garam sulfur dioksida termasuk aseton natrium bisulfit 0,2% dan natrium metabisulfit 0,1-1,0%. Selain itu bahan lain yang juga berfungsi sebagai antioksidan antara lain asam norhirogualaretat (NDGA) 0,01%, butilhidroksi anisol (BHA) 0,02%, butilhidroksi toluen (BHT) 0,02%, sistein 0,1-0,5%, monotiogliseryl 0,1-1,0%, tiourea 0,005% dan tokoferol 0,05-0,5% (Allen, 2018).

d. Agen Tonisitas (*Tonicity agent*)

Bahan tambahan ini berfungsi untuk mempertahankan isotonisitas sehingga rasa nyeri saat penyuntikan berkurang. Contoh bahan yang bisa digunakan sebagai

agen pengisotonis adalah natrium klorida, kalium klorida, dekstrosa, manitol, sorbitol dan natrium sulfat (Deepika S and Alagumanivasagam G, 2020).

e. Agen Pengkhelat (*Chelating agent*)

Agen pengkhelat membentuk kompleks dengan aksi divalent atau trivalent (Fe^{2+} , Fe^{3+} , Cu^{2+} , Cu^{3+} , atau Mg^{2+}) yang terdapat dalam air, untuk menghambat terjadinya oksidasi. Hanya sedikit agen pengkhelat yang digunakan dalam formula produk parenteral. Contoh bahan yang bisa digunakan sebagai agen pengkhelat adalah etilendiaminetetraasetat (EDTA) 0,01-0,075% dan garamnya, asam sitrat, asam tartrat dan beberapa asam amino (Ali, 2020).

f. Agen Pengompleks (*Complexing agent*) dan Zat Aktif Permukaan

Penambahan bahan tersebut pada formula sediaan parenteral bertujuan untuk meningkatkan dan memelihara kelarutan obat dalam air. Contoh natrium benzoat digunakan untuk melarutkan kafein dengan membentuk kompleks sangat mudah larut dalam air. Zat aktif permukaan seperti tween dan span berfungsi untuk meningkatkan kelarutan obat tertentu yang larut dalam minyak seperti vitamin A, D, E dan K. Selain itu bahan tersebut juga dibutuhkan untuk meningkatkan kebasahan dan membantu dispersi padatan dalam pelarut suspensi parenteral, serta dapat mencegah terbentuknya busa (Ali, 2020).

g. Agen Pensuspensi (*Suspending agent*)

Eksipien ini ditambahkan pada formula produk steril untuk meningkatkan stabilitas sediaan dengan mencegah terjadinya sedimentasi partikel. Sebagian besar bahan ini digunakan dalam sediaan suspensi injeksi, seperti natrium karboksilmetil selulosa, metil selulosa, gelatin dan polivinil pirolidon (PVP). Bahan ini tidak direkomendasikan digunakan dalam konsentrasi yang tinggi untuk mencegah terjadinya peningkatan viskositas pada suspensi injeksi (Ali, 2020).

h. Agen Pengemulsi (*Emulsifying agent*)

Eksipien ini berfungsi untuk mencegah terjadinya pemisahan fase sehingga meningkatkan stabilitas dari produk emulsi injeksi. Contoh bahan yang digunakan adalah surfaktan, natrium lauril sulfat dan lainnya.

i. Pelarut dan Pembawa untuk Injeksi

Terdapat 2 tipe yaitu :

1) Pelarut dan Pembawa Air

- a) Air untuk Injeksi atau *Aqua pro Injection* (API) atau *Water for Injection* (WFI).

Air untuk injeksi adalah pelarut dan pembawa yang paling sering digunakan dalam formula sediaan parenteral, karena air merupakan pembawa untuk semua cairan tubuh. Air untuk injeksi adalah air yang telah dimurnikan dengan cara destilasi atau proses pemurnian lain yang setara atau lebih baik dari destilasi untuk menurunkan kontaminan mikroba dan zat kimia. Air untuk injeksi diolah dari air yang memenuhi persyaratan (Kemenkes, 2020). Pada produk steril terutama obat suntik cair atau cairan infus, air merupakan bahan baku dalam jumlah besar sehingga jika terjadi pencemaran, maka akan menimbulkan resiko fatal bagi pasien. Air untuk injeksi memiliki persyaratan tertentu diantaranya adalah :

- Cairan jernih, tidak berwarna dan tidak berbau.
- Meskipun tidak dipersyaratkan steril, air untuk injeksi harus memenuhi syarat uji pirogen (bebas pirogen). Pirogen atau endotoksin bakteri adalah produk metabolit organik yang menimbulkan demam pada pasien setelah injeksi yang muncul akibat kontaminasi mikroba.

- Memiliki pH 5,0 hingga 7,0. Pemeriksaan pH dilakukan menggunakan 10 mL air untuk injeksi yang ditambahkan dengan 2 tetes larutan merah LP, tidak boleh memberikan warna merah. Selanjutnya, 10 mL air untuk injeksi yang ditambahkan dengan 5 tetes larutan biru bromtimol LP, tidak boleh memberikan warna biru.
 - Mengandung jumlah total bahan padatan tidak lebih dari 10 bagian per juta atau 1 mg/100 mL air untuk injeksi.
 - Pengolahan air untuk injeksi dapat menggunakan metode osmosis terbalik (*Reverse osmosis*) dan destilasi.
 - Air untuk injeksi ditempatkan pada wadah tertutup rapat, bersih, steril, nonreaktif, nonabsorptif, nonaditif dan terlindung dari pencemaran.
 - Air untuk injeksi hendaklah diproduksi, disimpan dan didistribusikan dengan cara yang dapat mencegah pertumbuhan mikroba, seperti pada suhu di atas 70 °C (Lukas, 2011; Nila *et al.*, 2020).
- b) Air Steril untuk Injeksi (*Sterile Water for Injection*)

Air steril tidak dapat diberikan secara intravena karena sediaan ini tidak memiliki tonisitas dan dikemas dalam wadah dosis tunggal yang tidak lebih dari 1 L. Air jenis ini digunakan sebagai pelarut, pembawa atau pengencer untuk obat injeksi yang telah disterilisasi dan dikemas, misal untuk rekonstitusi antibiotik dosis ganda. Air ini ditambahkan ke dalam vial yang berisi obat yang dilakukan secara aseptis. Contoh sediaan injeksi dapat dibuat dari serbuk kering Natrium Ampisilin Steril, *USP*, dengan penambahan air

steril untuk injeksi secara aseptis (Allen, Popovich and Ansel, 2013).

Air steril untuk injeksi dibuat dari air untuk injeksi yang disterilkan dan dikemas dalam wadah yang sesuai. Tidak boleh mengandung zat antimikroba dan zat tambahan lainnya. Boleh mengandung jumlah total bahan padat sedikit lebih banyak daripada air untuk injeksi. Seperti halnya air untuk injeksi, air ini juga harus bebas pirogen, tetapi dapat mengandung endotoksin pada kadar yang diperbolehkan yakni tidak lebih dari 0,25 USP satuan endotoksin per mL (Allen, 2018).

c) *Air Bakteriostatik untuk Injeksi (Bacteriostatic Water for Injection)*

Air jenis ini merupakan air steril untuk injeksi yang mengandung satu atau lebih bahan antimikroba yang sesuai. Adanya bahan bakteriostatik memberikan fleksibilitas pada vial dosis ganda. Saat orang pertama yang mengambil obat, tidak sengaja mengkontaminasi isi vial, maka pengawet akan bekerja membunuh mikroorganisme. Air tersebut digunakan sebagai pembawa steril dalam sediaan injeksi volume kecil (kurang dari 5 mL). Jika volume pelarut yang dibutuhkan lebih dari 5 mL, air steril untuk injeksi lebih disukai daripada air bakteriostatik untuk injeksi tersebut.

Air ini dikemas dalam spuit injeksi yang telah diisi sebelumnya atau di dalam vial yang mengandung tidak lebih dari 30 mL air. Pada wadah terdapat label yang berisi nama dan proporsi bahan-bahan antimikroba. Persyaratan pelabelan USP meminta pada label juga harus dinyatakan **TIDAK BOLEH DIGUNAKAN PADA BAYI BARU LAHIR**. Hal ini

terjadi karena ditemukan adanya permasalahan pada bayi yang baru yang lahir mengalami toksisitas akibat penggunaan benzil alkohol sebagai bahan bakteriostatik, yang dikenal dengan sebutan *Sindrom Gasping* (Allen, Popovich and Ansel, 2013).

d) Injeksi Natrium Klorida (*Sodium Chloride Injection*)

Larutan ini merupakan larutan steril dan isotonik NaCl dalam air untuk obat suntik yang tidak mengandung zat antimikroba. Kandungan ion Na dan Cl adalah masing-masing ± 154 mEq per liter. Larutan ini digunakan sebagai pembawa steril dalam pembuatan larutan atau suspensi obat parenteral. Selain itu, injeksi NaCl juga sering digunakan sebagai pembilas kateter atau jalur IV untuk memelihara kelancaran aliran cairan (Allen, Popovich and Ansel, 2013).

e) Injeksi Natrium Klorida Bakteriostatik (*Bacteriostatic Sodium Chloride Injection*)

Larutan ini merupakan larutan steril dan isotonik NaCl dalam air untuk obat suntik yang mengandung satu atau lebih zat antimikroba yang sesuai dan harus tertera dalam etiket. Kadar NaCl sebesar 0,9% untuk membuat larutan isotonis dan dikemas dalam wadah tidak lebih dari 30 mL (Lukas, 2011).

f) Injeksi Ringer

Larutan ini merupakan larutan steril dari NaCl, KCl dan CaCl_2 dalam air untuk injeksi. Injeksi Ringer digunakan sebagai pembawa obat lain atau digunakan sebagai pengganti elektrolit dan penambah volume plasma (Allen, 2018).

2) Pelarut dan Pembawa Bukan Air

Adanya keterbatasan kelarutan bahan obat di dalam air atau obat mudah mengalami hidrolisis,

maka pembawa air tidak dapat digunakan. Formulator dapat memilih satu atau lebih pembawa non air. Pembawa yang terpilih harus tidak mengiritasi, tidak mensensitisasi, tidak toksik, tidak mempengaruhi aktivitas farmakologis bahan obat. Pelarut non air yang dapat digunakan pada formula produk parenteral adalah minyak lemak nabati (minyak jagung, minyak biji kapuk, minyak kacang tanah, minyak wijen, minyak zaitun) dan pelarut bercampur ari seperti gliserol, polietilen glikol, propilen glikol, alkohol, etil oleat, isopropil miristat dan dimetil asetamide. Pada hampir sebagian besar, sediaan injeksi yang mengandung pelarut minyak diberikan secara intramuskular (Robert, 2017; Deepika S and Alagumanivasagam G, 2020).

Beberapa contoh sediaan injeksi tersebut dapat dilihat pada Tabel 2.1.

Tabel 2.1. Beberapa Sediaan Injeksi dalam Minyak

Sediaan Injeksi	Minyak	Golongan
Dimerkaprol	Kacang tanah	Antidot keracunan arsen, merkuri, emas
Estradiol sipionat	Biji kapuk	Estrogen
Estradiol valerat	Wijen/jarak	Estrogen
Flufenazin dekanoot	Wijen	Antipsikosis
Flufenazin enantat	Wijen	Antipsikosis
Hidroksiprogesteron kaproat	Jarak	Progestin
Progesterone dalam minyak	Wijen/kacang tanah	Progestin
Testosterone sipionat	Biji kapuk	Androgen
Testosterone enantat	Biji kapuk	Androgen
Kamfer	Wijen	Sifilis
Prokain penisilin	Zaitun	Antibiotik

Sumber : (Lukas, 2011; Allen, Popovich and Ansel, 2013).

j. Bahan Penambah Kelarutan (Kosolven)

Air merupakan pelarut dan pembawa yang paling banyak digunakan saat ini. Apabila suatu obat tidak terlalu larut dalam air, sejumlah kosolven dapat ditambahkan. Bahan-bahan yang dapat digunakan antara lain etil alkohol 1-50%, gliserin 1-50%, polietilen glikol (PEG) 1-50% dan propilen glikol 1-60% (Allen, 2018).

Contoh Formula Sediaan Parenteral (Allen, 2018)

1. Injeksi NaCl 20%
R/ NaCl 20 g
Air steril untuk injeksi qs 100 mL
2. Injeksi Fenol 5% Berair
R/ Fenol 15 g
Gliserin 5 mL
Dinatrium edetat 50 mg
Natrium bisulfit 100 mg
Air steril untuk injeksi qs 100 mL
3. Injeksi Fentanil dan Bupivakain
R/ Fentanil sitrat 20 µg/mL 40 mL
Bupivakain HCl 0,125% 25 mL
Injeksi NaCl 0,9% qs 100 mL
4. Injeksi Hidroksiprogesteron Kaproat 250 mg/mL
R/ Hidroksiprogesteron kaproat 25 g
Benzil benzoat 46 mL
Benzil alkohol 2 mL
Minyak jarak qs 100 mL

2.2 Komposisi Sediaan Obat Mata (Oftalmik)

Sediaan obat mata adalah obat yang diteteskan atau dioleskan pada mata atau jaringan sekitarnya. Sediaan oftalmik merupakan produk steril yang harus disiapkan dalam kondisi dan metode yang sama seperti penyiapan sediaan parenteral. Terdapat bentuk sediaan obat yang secara klinik digunakan yaitu larutan, suspensi, dan salep. Bentuk sediaan tersebut dapat digunakan untuk menghantarkan bahan aktif ke permukaan mata, di dalam mata, di sekitar mata, atau juga dapat digunakan dengan perangkat oftalmik.

Selain bahan aktif, sediaan obat mata dapat mengandung sejumlah bahan tambahan untuk mempertahankan potensi dan mencegah peruraian. Bahan-bahan yang digunakan dalam formulasi sediaan mata tidak boleh mengiritasi mata dan harus kompatibel dengan mata (Gore, Sonawane and Jadhav, 2023).

Bahan tambahan pada sediaan oftalmik meliputi (Robert, 2017; Allen, 2018; Bokil *et al.*, 2022) :

1. Pengawet Antimikroba

Eksipien ini berfungsi untuk mencegah perkembangan mikroorganisme yang mungkin terdapat selama penggunaan sediaan obat mata. Bahan pengawet yang digunakan adalah fenil merkuri nitrat 0,004%, fenil merkuri asetat 0,004%, benzalonium klorida 0,001-0,01%, benzalkonium klorida 0,013%, timerosal 0,01%, parahidroksibenzoat 0,1%, klorhexidine asetat, klorbutanol 0,5% dan benzil alkohol.

2. Bahan pengisotonisitas dengan Sekresi Lakrimal

Kandungan elektrolit dan koloid di dalamnya, cairan air mata (cairan lakrimal) mempunyai tekanan osmotik yang nilainya sama dengan darah dan cairan jaringan. Cairan lakrimal bersifat isotonis atau ekuivalen dengan tonisitas larutan NaCl 0,9%. Akan tetapi, mata dapat mentoleransi nilai ekuivalensi NaCl 0,6% dan 1,8%. Natrium klorida, kalium klorida, asam borat, dekstrosa, gliserin dan manitol. dapat digunakan untuk mencapai tekanan osmotik yang sesuai dengan larutan tetes mata. Tonisitas yang ideal adalah 300 mOsm/L, atau rentang 200 – 600 mOsm/L masih dapat diterima.

3. Antioksidan

Banyak obat mata mudah mengalami oksidasi dan biasanya dalam beberapa kasus termasuk bahan pereduksi. Antioksidan yang umum digunakan adalah natrium metabisulfit 0,1%, natrium bisulfit 0,1%, tiourea 0,1% dan asam etilendiamintetraasetat 0,1%.

4. Larutan Bufer

Nilai pH cairan mata dengan darah adalah sama yakni 7,4. Pengaturan pH sangat dibutuhkan untuk mendapatkan rasa bebas nyeri saat digunakan. Selain itu, larutan dapat juga

ditambahkan untuk meminimalkan perubahan pH yang dapat terjadi selama penyimpanan dan saat penggunaan. Bahan ini biasanya ditambahkan pada pH stabilitas maksimum bahan aktif yang terkandung. Larutan dapar yang dapat digunakan adalah dapar natrium sitrat atau natrium asetat-asam borat yang kapasitasnya tinggi di daerah asam, dapar fosfat yang kapasitasnya tinggi di daerah alkalis.

5. **Bahan Pengkhelat**

Adanya ion-ion dan logam berat dapat menyebabkan peruraian obat dalam larutan. Bahan pengkhelat dibutuhkan untuk mengikat ion dalam kompleks organik tersebut. Salah satu bahan pengkhelat yang paling banyak digunakan adalah Na_2EDTA .

6. **Peningkat Viskositas**

Tetes mata dalam air memiliki kekurangan yakni dapat tertekan keluar dari saluran konjungtiva oleh gerakan pelupuk mata. Viskositas tetes mata yang ditingkatkan mengakibatkan distribusi bahan aktif menjadi lebih baik di dalam cairan. Larutan kental juga dapat memberi aksi yang lama pada larutan mata, karena terjadi kontak lebih lama pada permukaan mata, sehingga dapat memberikan waktu lebih lama untuk absorpsi dan efek obat. Bahan pengental yang dapat digunakan adalah hidroksietilselulosa 0,8%, hidroksipropil metilselulosa 1%, metilselulosa 2%, polivinil alkohol (PVA) 1,4% dan polivinil pirolidon (PVP) 1,7%.

7. **Basis**

Basis salep mata berfungsi sebagai pembawa bahan aktif yang dibuat dalam bentuk salep mata. Basis salep mata yang umum digunakan adalah kombinasi antara parafin cair 1 bagian, vaselin flavum 1 bagian dan paraffin flavum 8 bagian, yang disterilkan dengan suhu 160 °C selama 2 jam. Contohnya pada salep mata Garamycin 0,3%.

Contoh Formula Sediaan Mata (Allen, 2018).

1. Larutan Bufer 1

R/ Asam borat USP	1,9 g
Benzalkonium klorida	1 : 10.000

Air steril untuk injeksi	qs 100 mL
--------------------------	-----------

Obat-obat yang dapat dicampur dengan larutan bufer ini adalah : kokain, dibukain, neostigmin, fenakain, piperokain, prokain, tetrakain dan zink.

2. Larutan Bufer II

R/ Asam borat USP	1,9 g
Natrium sulfit, anhidrat	0,1 g
Fenilmerkuri nitrat	1 : 50.000
Air steril untuk injeksi	qs 100 mL

Obat-obat yang dapat dicampur dengan larutan bufer ini adalah : fisostigmin, fenilefrin dan epinefrin.

3. Larutan Bufer III

R/ Asam natrium fosfat, anhidrat	0,560 g
Dinatrium fosfat, anhidrat	0,284 g
Natrium klorida, USP	0,5 g
Dinatrium edetat	0,1 g
Benzalkonium klorida	1 : 10.000
Air steril untuk injeksi	qs 100 mL

Obat-obat yang dapat dicampur dengan larutan bufer ini adalah : atropin, efedrin, homatropin dan pilokarpin.

4. Larutan Optalmik Siklosporin

R/ Siklosporin	2%
Minyak jagung atau minyak zaitun	qs

DAFTAR PUSTAKA

- Ali, S. (2020) 'A Comprehensive Review in Parenteral Formulations', *Acta Scientific Pharmaceutical Sciences*, 4(7), pp. 33–41. Available at: <https://doi.org/10.31080/asps.2020.04.0554>.
- Allen, L. V (2018) *Ilmu & Teknologi Peracikan Sediaan Farmasi Volume 2 Edisi 4*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Allen, L. V, Popovich, N.G. and Ansel, H.C. (2013) *Ansel Bentuk Sediaan Farmasetis & Sistem Penghantaran Obat*. 9th edn. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Bokil, P. et al. (2022) 'Review on Ophthalmic Preparation', *International Journal of Advanced Research in Science, Communication and Technology (IJARSCT)*, 2(1), pp. 323–335. Available at: <https://doi.org/10.48175/568>.
- Deepika S and Alagumanivasagam G (2020) 'A Review on Sterile Dosage Form', *International Journal of Pharmaceutical Research and Applications*, 5(1), pp. 28–34. Available at: <https://doi.org/10.35629/7781-05012834>.
- Gore, S., Sonawane, S. and Jadhav, V. (2023) 'A Review on: Ophthalmic Drug Dosage Forms', *Shriram Gore, Int. J. in Pharm. Sci*, 1(12), pp. 202–219. Available at: <https://doi.org/10.5281/zenodo.10352774>.
- Kemenkes, R. (2020) *Farmakope Indonesia Edisi VI*. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI.
- Lukas, S. (2011) *Formulasi Steril Edisi Revisi*. Yogyakarta: Penerbit ANDI.
- Nila, E. et al. (2020) *Teknik Pembuatan & Pengemasan Sediaan Obat Skala Industri*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Robert, T. (2017) *Teknologi Sediaan Steril, Sagung Seto*. Jakarta: CV. Sagung Seto.

BAB 3

PEMBUATAN SEDIAAN STERIL

Oleh Sri Budiasih

3.1 Pendahuluan

Sediaan steril adalah bentuk sediaan yang mengandung bahan obat dan bebas dari kontaminasi mikroorganisme. Beberapa contoh diantaranya seperti sediaan parenteral, sediaan untuk mata dan larutan untuk irigasi. Sediaan parenteral adalah sediaan yang ditujukan untuk penyuntikan melewati kulit atau membran mukosa, mengalir langsung ke pembuluh darah, organ, atau jaringan. Seluruh komponen dan proses yang terlibat dalam penyediaan dan pemakaian harus benar-benar terpilih, bebas dari kontaminasi mikroorganisme atau pirogen. Sediaan untuk mata dan larutan untuk irigasi, juga memerlukan persyaratan yang sama karena pemberiannya pada mata jaringan yang sangat sensitif terhadap adanya kontaminasi dan prosedur pemakaian larutan irigasi dikhawatirkan ada bahan yang akan masuk ke sirkulasi darah terus melalui pembuluh darah luka yang terbuka atau selaput lendir yang terkelupas (Lachman, 1986).

Larutan untuk irigasi juga memerlukan persyaratan sterilitas seperti sediaan parental karena dalam pemakaiannya sebagian besar larutan dapat masuk ke aliran darah melalui pembuluh darah yang terbuka pada luka atau selaput lendir yang terkelupas.

Dalam pembuatan sediaan steril, area produksi, personil yang terlibat dan proses pengawasan harus memenuhi persyaratan baku yang tinggi dan khusus. Hal ini melibatkan divisi produksi, pengembangan produk, pengawasan, dan pengemasan dalam sebuah industri farmasi (Lachman, 1986).

3.2 Sediaan Steril

Yang termasuk dalam sediaan steril adalah sediaan parenteral, sediaan digunakan pada mata, dan larutan untuk irigasi.

Sediaan parenteral meliputi semua sediaan non-enteral atau non-oral, yaitu sediaan obat yang diberikan secara injeksi seperti intravena (IV), subkutan (SC), intramuskular (IM) dan intra-arterial. Bentuk formulasi yang diberikan dapat berupa larutan, suspensi, emulsi dan liposom. Farmakope mengklasifikasikan injeksi kepada sediaan parenteral yang memiliki volume besar (LVPs) yaitu sediaan yang memiliki volume lebih dari 100 mL, dan yang kedua sediaan parenteral yang memiliki volume kecil (SVPs), berupa sediaan injeksi dengan volume yang lebih kecil dari 100 mL dan biasa dikenal dengan nama bolus (Gibson, 2004).

Salah satu langkah yang harus diperhatikan dalam pembuatan sediaan larutan steril adalah volume yang diberikan, dan konsentrasi obat.

Sediaan mata merupakan pemberian obat secara topikal untuk mengobati keadaan dipermukaan atau bagian dalam mata. Dalam pengembangan bentuk sediaan ini, beberapa hal yang perlu diperhatikan adalah anatomi fisiologi mata itu sendiri serta sifat-sifat fisikokimia obat yang akan dibuat. Sediaan mata dapat dibuat menjadi bentuk larutan atau suspensi sebagai obat tetes, dan juga bentuk salep mata.

Bentuk larutan untuk sediaan mata harus benar-benar bebas dari partikel asing dan dibuat dengan perhatian khusus dalam penambahan bahan tambahan seperti agen pengisotonis dan pengawet. Bentuk suspensi yang dibuat harus mengandung bahan obat yang terdispersi sangat halus (dalam bentuk termikronisasi) di dalam cairan pembawa untuk mencegah terjadinya iritasi atau goresan pada kornea. Sediaan tidak dapat digunakan bila sudah terjadi penggumpalan atau massa yang mengeras dalam wadah.

Salep mata adalah sediaan semi padat steril yang digunakan pada konjungtiva. Sediaan ini digunakan pada mata adalah bertujuan untuk meningkatkan waktu kontak dan bioavailabilitas obat, dibandingkan sediaan larutan atau tetes mata. Baik digunakan pada malam hari, namun dapat menyebabkan pandangan mata yang kabur.

3.3 Bahan-bahan dalam Sediaan Steril

3.3.1 Bahan Aktif Sediaan Steril

Sifat-sifat fisikokimia bahan obat seperti kelarutan, lipofilisitas, bentuk dan ukuran molekul, cas dan derajat ionisasi akan mempengaruhi kecepatan dan rute permeasi obat ke dalam kornea. Mekanisme permeasi terpenting untuk bahan obat yang diberikan secara topikal menembus kornea adalah difusi pasif gradien konsentrasi secara transelular atau paraselular. Obat-obat yang bersifat lipofilik akan mengikut rute transelular, sedangkan yang bersifat hidrofilik akan lebih kepada rute paraselular melalui ruang antar sel (Borchardt, 1990).

Karena kornea merupakan barier membran yang mengandung lapisan-lapisan lipofilik dan hidrofilik, obat-obat dapat menyeberang melalui membran ini sangat efektif. Koefisien distribusi ($\log P$) permeasi kornea berbagai jenis obat dengan dapar oktanol pH 7,4 adalah 2 hingga 3.

Obat-obat yang dapat berada dalam bentuk terionisasi dan tidak terionisasi (asam dan basa lemah) cenderung menembus kornea dengan baik. Bentuk yang tidak terionisasi akan lebih mudah menembus membran lipid daripada bentuk yang terion. Ratio dari bentuk terionisasi dengan yang tidak terionisasi, tergantung pada pK_a bahan obat dan pH sediaan tetes mata dan cairan lakrimal. Oleh karena itu obat-obat akan diformulasikan pada pH yang akan memberikan keadaan konsentrasi tinggi dalam bentuk tidak terionisasi untuk penyerapan korneal yang tinggi.

Penggunaan pro-drug digunakan untuk sediaan mata, tidak hanya untuk meningkatkan bioavailabilitas tetapi juga untuk meningkatkan kelarutan, stabilitas dan potensi, juga untuk mengurangi efek samping obat.

3.3.2 Bahan Tambahan Sediaan Steril

Bahan tambahan ditambahkan ke dalam sediaan steril adalah untuk meningkatkan stabilitas dan efektifitas sediaan. Bahan tambahan yang dapat digunakan seperti bahan pengisotonis, pendapar, pengawet, pengental, antioksidan dan pembawa atau pelarut.

1. Agen Pengisotonis

Nilai Isotonisitas

Sediaan larutan yang diberikan pada membran sensitif mata atau diinjeksikan pada vena, otot, organ atau jaringan harus memiliki tekanan osmotik sama dengan cairan tubuh dengan nilai rentang osmolaritas 280 hingga 290 mOsm/L. Sediaan lebih baik bersifat hipertonik daripada hipotonik untuk mencegah terjadinya resiko hemolisis.

Bahan-bahan seperti natrium klorida, dekstrosa dan mannitol dapat digunakan untuk meningkatkan larutan yang hipotonik menjadi hipertonik.

Perhitungan isotonisitas

Beberapa metoda dapat digunakan untuk menghitung isotonisitas suatu sediaan steril, seperti (1) penurunan titik beku (2) ekivalensi dengan natrium klorida (E), (3) metoda L-iso, (4) metoda USP (metoda *White-Vincent*).

Sebagai contoh dengan perhitungan metoda penurunan titik beku: berapakah jumlah agen pengisotonis Asam borat yang diperlukan untuk membuat larutan tetes mata Atropin Sulfat dengan konsentrasi 2% dalam sediaan tetes mata 15 mL? (diketahui nilai penurunan titik beku cairan tubuh, darah dan air mata adalah 0.52° , penurunan titik beku Atropin Sulfat 1% adalah 0.07° , penurunan titik beku asam borat 1% adalah 0.29°).

Solusi:

- Penurunan titik beku larutan yang disebabkan oleh Atropin Sulfat 2% adalah $2\% \times 0.07^{\circ} = 0.14^{\circ}$
- Kekurangan penurunan titik beku dalam larutan adalah $0.52^{\circ} - 0.14^{\circ} = 0.38^{\circ}$
- Konsentrasi asam borat yang diperlukan untuk menurunkan titik beku sebanyak 0.38° adalah $\frac{1\%}{0.29^{\circ}} = \frac{x\%}{0.38^{\circ}}$,
 $x = 1.3\%$
- Jumlah asam borat yang dimasukkan ke dalam larutan tetes mata 15 mL adalah $1.3\% \times 15 \text{ mL} = 0.195 \text{ gram}$.

2. Bahan Pendapar

Dalam pembuatan sediaan parenteral, harus diformulasikan pada keadaan yang mendekati pH fisiologi cairan tubuh, kecuali atas pertimbangan stabilitas dan kelarutan bahan obat. Jadi pertimbangan awal dalam pemilihan pH sediaan parenteral lebih kepada profil hubungan antara pH dan stabilitas sediaan dan pH terhadap kelarutan bahan obat. Jadi penggunaan dapar sangat diperlukan untuk sediaan yang harus dikontrol pHnya untuk stabilitas dan kelarutan yang maksimal sediaan. Target pH untuk penerimaan fisiologi cairan tubuh maksimum adalah 7,4. Jika memungkinkan pH diluar rentang antara 3 hingga 9 sebaiknya dihindari karena pH kurang dari 3 dapat menyebabkan rasa sakit dan flebitis, dan pH lebih dari 9 akan terjadinya nekrosis jaringan.

Beberapa dapar yang dapat digunakan dalam sediaan parenteral dapat dilihat seperti pada tabel 3.1.

Tabel 3.1. Dapar untuk sediaan parenteral

Dapar	Rentang pH
Asetat	3.8 – 5.8
Ammonium	8.25 – 10.25
Askorbat	3.0 – 5.0
Benzoate	6.0 – 7.0
Bikarbonat	4.0 – 11.0
Sitrat	2.1 – 6.2
Dietanolamin	8.0 – 10.0
Glisin	8.8 – 10.8
Laktat	2.1 – 4.1
Fosfat	3.0 – 8.0
Suksinat	3.2 – 6.6
Tartrat	2.0 – 5.3

Sumber: Gibson, 2004

Dapar fosfat lebih sesuai digunakan untuk mendapatkan pH fisiologi, sementara dapar asetat dan sitrat untuk sediaan yang memerlukan pH yang lebih rendah. Konsentrasi dapar yang biasa digunakan dalam rentang 10 hingga 100 mM.

Penggunaan dapar kationik dengan obat-obat yang bersifat anionik sebaiknya dihindari karena resiko terjadinya presipitasi atau penggumpalan.

3. Pengawet

Sediaan steril harus tetap bebas dari mikroorganisme selama dalam pemakaian, terutama untuk sediaan dosis ganda, minimal selama 4 minggu setelah digunakan. Jika obat tidak memberikan efek antimicrobial, maka diperlukan penambahan bahan pengawet antimikrobial. Beberapa contoh pengawet yang dapat digunakan untuk sediaan steril adalah benzalkonium klorida, benzetonium klorida, klorobutanol, metilparaben, feniletil alkohol, fenilmerkuri nitrat, tiomersal, klorheksidin dan lain sebagainya.

4. Bahan pengental

Penggunaan surfaktan sebagai pengental dalam sediaan parenteral yang biasa digunakan adalah polisorbat 80 dengan konsentrasi sangat rendah yaitu kecil dari 0,05% untuk sediaan injeksi intravena, untuk mencegah terjadinya penggumpalan. Konsentrasi agak tinggi dari polisorbat 80 (Tween 80) sehingga 12% dapat dipertimbangkan untuk pemberian secara subkutan atau intramuscular.

Beberapa bahan untuk meningkatkan konsistensi atau pengental ini dapat digunakan untuk sediaan mata seperti karbomer 940/934, poloksamer, hidroksietilselulosa yang berperan sebagai mukoadesif juga dapat meningkatkan waktu kontak sediaan. Turunan selulosa dapat bertindak sebagai lubrikan sehingga mengurangi friksi antara kornea dan kelopak mata (Gibson, 2004).

5. Antioksidan

Antioksidan ditambahkan untuk mencegah adanya peristiwa oksidasi terutama pada proses sterilisasi sediaan. Beberapa antioksidan yang dapat digunakan diantaranya adalah asam askorbat (0,02 - 0,1%), natrium bisulfat (0,1 - 0,15%), natrium metabisulfat (0,1 - 0,15%), natrium

formaldehid sulfoksilat (0,1 - 0,15%), tiourea (0,005%), butil hidroksi toluene/BHT (0,005 - 0,02%), dan tokoferol (0,05 - 0,075%). Cara lain untuk mencegah penggunaan antioksidan adalah dengan menggantikan oksigen didalam wadah dengan nitrogen.

6. Pembawa dan Pelarut sediaan steril

a. Pembawa air

Pemakaian air sebagai pembawa dalam sediaan injeksi atau sediaan steril lain, adalah sepanjang memenuhi persyaratan uji pirogen atau uji endotoksin. Untuk memperoleh pembawa air menjadi larutan yang isotonic dengan cairan tubuh, dapat ditambahkan natrium klorida dalam jumlah tertentu.

b. Pembawa bukan air

Obat-obat yang tidak larut untuk pemberian secara intramuscular (IM) dapat diformulasikan dalam pelarut atau pembawa bukan air, contohnya minyak sesami Hal ini dapat memberikan keuntungan untuk pelepasan lambat. Namun perlu diperhatikan pemakaiannya karena masalah iritasi. Penggunaannya sebagai pembawa dalam sediaan injeksi adalah sepanjang tidak mengurangi efek terapetik dan aman dalam penggunaan masih diperbolehkan.

c. Pembawa Sediaan Semi padat

Penggunaan dasar salep mata adalah yang tidak mengiritasi mata, bahan obat dapat berdifusi dalam cairan mata serta mempunyai stabiitas yang baik terhadap sediaan dan bahan obat dalam memberikan efek terapinya.

Sebagian besar bahan dasar salep mata berminyak bebas air terdiri dari petrolatum putih dan petrolatum cair (minyak mineral), atau modifikasi formula dasar petrolatum, yang dapat meleleh pada suhu tubuh. Tipe lain adalah bahan dasar salep lipofilik, bahan dasar salep larut air, organogel seperti carbomer dan polietilen glikol.

3.4 Pembuatan Sediaan Steril

Dalam proses produksi sediaan steril mencakup semua langkah dari awal, persiapan alat dan bahan, pencampuran bahan-bahan dalam formula, proses penutupan dan pengepakan produk sehingga siap untuk didistribusikan.

Dalam pembuatan sediaan steril ada beberapa faktor yang harus diperhatikan yaitu (1) Fasilitas, (2) Pemrosesan, dan (3) Pengawasan mutu.

1. Fasilitas

Fasilitas dalam pembuatan sediaan steril meliputi pengawasan lingkungan dan personil yang perlu diperhatikan. Pengawasan lingkungan berkaitan dengan lalu lintas atau perjalanan selama proses produksi, pemeliharaan, proses desinfektan, dan pengawasan udara di sekitar area produksi. Personil yang terlibat dalam pembuatan sediaan harus sehat dan rutin dalam melakukan pemeriksaan. Juga rapi, teratur, dapat diandalkan, waspada dan mempunyai ketangkasan yang baik dalam bekerja. Memakai perlengkapan pakaian steril yang sesuai dan benar.

2. Pemrosesan

Pemrosesan dimulai dengan proses penyediaan air untuk injeksi, pembersihan lingkungan dan wadah yang akan digunakan, proses sterilisasi lingkungan, proses pembuatan sediaan, penyaringan/filtrasi, pengisian sediaan ke dalam wadah, penutupan wadah serta diakhiri dengan proses sterilisasi produk menurut metoda yang sesuai.

Perlu perencanaan yang baik dalam proses pembuatan sediaan yaitu melakukan sekali produksi untuk jumlah yang besar daripada beberapa kali produksi untuk jumlah yang kecil. Karena produksi berulang, memerlukan beberapa kali tes atau pemeriksaan bagi setiap produksi, sehingga terkait dengan waktu dan biaya yang dikeluarkan.

a. Penyediaan air atau pembawa untuk injeksi.

Air untuk injeksi disediakan dengan penyulingan atau dengan menggunakan cara yang lebih spesifik untuk menghasilkan kualitas air yang lebih baik. Seperti

dengan kaedah *Reverse osmosis* yang ditetapkan oleh USP (*United State Pharmacopeae*).

b. Proses pembuatan sediaan steril

Prosedur pembuatan sediaan dilakukan dengan:

- 1) Penentuan dan pemeriksaan dosis atau konsentrasi sediaan.
- 2) Pemeriksaan stabilitas dan ketercampuran bahan-bahan yang digunakan dalam formula.
- 3) Pemeriksaan jumlah sediaan yang akan dibuat, terutama jika sediaan larutan perlu disterilkan dengan penyaringan, dilebihkan jumlahnya untuk menghindari kekurangan karena proses penyaringan.
- 4) Bahan-bahan yang tidak tersedia dalam keadaan steril, sediaan akhir harus disterilisasi dengan metoda yang sesuai seperti sterilisasi uap atau penyaringan bakteri yang dilakukan dalam suasana atau lingkungan yang steril.

Pembuatan sediaan harus dilakukan dalam keadaan lingkungan yang bersih. Semua peralatan dan bahan dalam keadaan steril untuk mencegah mengumpulnya mikroba. Sterilitas bahan dan alat perlu karena proses aseptik teknik untuk beberapa alat seperti tangki yang besar adalah tidak memungkinkan. Ketepatan dalam pembuatan harus memenuhi persyaratan baku proses farmasetikal. Dalam produksi betas jumlah besar sangat perlu diperhatikan daripada jumlah yang kecil karena masalah yang sering ditimbulkan. Sediaan seperti larutan, suspensi dan campuran harus tetap larut dan homogen pada temperatur tertentu, pada proses pendinginan segera dan pada penambahan bahan dalam proses pencampuran untuk mengatur pH sediaan.

c. Penyaringan larutan

Penyaringan dilakukan untuk menghilangkan partikel-partikel yang tidak seharusnya ada dalam

sediaan seperti adanya serat atau dengan tujuan untuk sterilisasi. Setelah dilakukan penyaringan, larutan harus tetap terlindungi dari keadaan lingkungan yang dapat mencemari sebelum sediaan di masukkan ke dalam wadah akhir.

d. Pengisian sediaan ke dalam wadah

Pengisian sediaan dilakukan ke dalam wadah yang telah steril, ke dalam wadah untuk masing-masing dosis. Pengisian ke dalam wadah dilakukan sedikit berlebih, dan kelebihan volume dapat dilihat seperti pada tabel 3.2.

Tabel 3.2. Daftar kelebihan volume injeksi

Volume tertera dalam penandaan	Kelebihan Volume yang Di- anjurkan	
	Untuk Cairan Encer	Untuk Cairan Kental
0,5 mL	0,10 mL	0,12 mL
1,0 mL	0,10 mL	0,15 mL
2,0 mL	0,15 mL	0,25 mL
5,0 mL	0,30 mL	0,50 mL
10,0 mL	0,50 mL	0,70 mL
20,0 mL	0,60 mL	0,90 mL
30,0 mL	0,80 mL	1,20 mL
50,0 mL atau lebih	2%	3%

Sumber: FI, 2020

e. Penutupan wadah / Penyegelan

Wadah harus segera ditutup dan disegel di area aseptik setelah pengisian sediaan, untuk memastikan sediaan masih tetap steril dan belum digunakan. Wadah sediaan steril yang telah dibuka segelnya menunjukkan isi wadah sudah tidak dalam keadaan steril lagi.

Penyegelan ampul dilakukan dengan mencairkan sebagian wadah gelas dibagian leher ampul. Pemanasan perlu diperhatikan dalam penyegelan jika dilakukan pada

suhu yang terlalu tinggi untuk mencegah kerusakan dan adanya pecahan buble gelas yang rapuh.

Penggunaan penutup karet, harus benar-benar menutup sempurna pada mulut botol. Penutupan dapat dikerjakan dengan tangan (ditutup dengan menggunakan penjepit steril) atau mesin. Jika dengan mesin hendaknya penutup salut dengan silicon untuk mencegah friksi, dan ditutup dengan aluminum.

f. Sterilisasi sediaan

Sediaan yang telah disiapkan hendaklah disterilkan dengan metoda yang sesuai. Metoda yang digunakan ditentukan oleh sifat-sifat sediaan sehingga setelah proses sterilisasi sediaan masih memberikan terapeutik efek.

Jika tidak memungkinkan sterilisasi akhir dengan menggunakan panas karena stabilitas sediaan dan bahan aktif atau akan terjadi penggumpalan, penyaringan dengan menggunakan penyaring bakteri adalah salah satu metoda yang dapat dipilih dan dilakukan dengan cara aseptik. Namun perlu diperhatikan bila sediaan mengandung makromolekul yang berukuran besar atau sediaan berupa suspensi yang mengandung bahan obat hanya terdispersi dalam medium yang tersedia. Penyaring bakteri sadapat mungkin hanya digunakan untuk sekali pakai. Perlu diperhatikan juga penyaring bakteri yang dapat melepas serat, harus dihindari kecuali tiada pilihan untuk menggunakan alternatif yang lain.

Sterilitas sediaan untuk injeksi harus memenuhi persyaratan pada uji sterilitas yang terdapat di Farmakope.



Gambar 3.1. Contoh penyaring untuk sterilisasi (Ansel, 2014)

Metoda sterilisasi dengan otoklaf juga dapat dilakukan pada sediaan untuk proses sterilisasi akhir.

g. Pengawasan Mutu

Pada pengawasan mutu dapat dilakukan dengan melakukan uji kebocoran, uji kejernihan dan uji pirogen.

h. Uji Kebocoran

Uji kebocoran dilakukan untuk mengetahui adanya penutup/segel yang tidak sempurna dari ampul. Keretakan kecil dapat terjadi disekeliling penutup/seal atau pada bagian bawah karena penanganan yang kurang hati-hati. Kebocoran pada sediaan salep dapat dilakukan pada 10 buah tube, dibersihkan dan dikeringkan pada bagian luar dengan kain penyerap. Tube diletakkan pada posisi horizontal diatas kertas penyerap dalam oven yang diatur suhunya pada $60^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}$ selama 8 jam dan diamati. Jika terdapat kebocoran, ditambah 20 tube lagi dan dilakukan pengujian dengan cara yang sama. Pengujian memenuhi syarat jika tidak ada kebocoran dari 10 tube uji pertama, dan kebocoran tidak lebih dari satu tube yang bocor dari 30 tube yang diuji.

i. Uji Kejernihan

Sediaan parenteral setiap wadah harus diperiksa terhadap adanya kemungkinan partikel atau bahan asing di

dalam isi. Jika sediaan dalam wadah mengandung partikel visible harus ditolak. Pemeriksaan pendahuluan dapat dilakukan dengan melihat adanya keretakan pada wadah atau adanya pecah. Atau jika pemeriksaan yang akan dilakukan sangat terbatas, seperti sediaan dengan wadah yang berwarna coklat atau gelap, pemeriksaan terhadap isi dapat dilakukan dengan mengeluarkannya dari wadah terhadap sampel lots. Prosedur uji mikroskopik dan uji pengaburan cahaya dapat dilakukan untuk injeksi volume besar untuk bahan partikulat subvisibel. Untuk sediaan larutan yang dibuat dari bahan padat kering harus dilakukan uji ini untuk melihat bahan kering benar-benar terlarut sempurna dengan menggunakan pelarut yang tersedia.

j. Uji Pirogen

Uji pirogen dilakukan dengan memberikan sediaan terhadap kelinci dan melihat adanya respon demam yang diberikan. Dilakukan terhadap kelinci karena kelinci memiliki respon fisiologi yang menyerupai dengan manusia. Kenaikan suhu diperhatikan dalam periode selama 3 jam.

Tahap akhir dari produksi sediaan steril adalah proses pengepakan. Proses ini hendaklah dilakukan dengan baik dan rapi, yang dapat memperlihatkan mutu, kemurnian dan keandalan dari produk. Juga dapat menjelaskan kepada pemakainya dengan informasi yang diperlukan tentang sediaan dan cara pemakaiannya.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim. *Farmakope Indonesia*. Edisi VI. 2020. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Allen, L. V & Ansel, H. C. 2014. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Edisi 10. USA: Lippincott William & Wilkins.
- Aulton, M. E. 2007. *Aulton's Pharmaceutics the Design and Manufacture of Medicines*. Edisi 3. Churchill Livingstone Elsevier.
- Blanchard J. 1980. *Effect of Polyols on Interaction of Paraben Preservatives with Polysorbate 80*. Journal of Pharmaceutical Science. Volume 69: 169–173.
- Borchardt, R. T. 1990. *Assessment of transport barriers using cell and tissue culture systems*. Drug. Dev. Ind. Pharm. 16 (8):2595–2612.
- Gibson, M. 2004. *Pharmaceutical Preformulation and Formulation: A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form*. IHS Health Group
- Jones, D. 2008. *Pharmaceutics – Dosage Form and Design*. USA: Pharmaceutical Press.
- Lachman, L. Lieberman, H. A. & Kanig, J. L. 1986. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. Lea and Febiger. Philadelphia. 3rd Edition.
- Rowe, R. C. Sheskey, P. J & Owen, S. C. 2006. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Edisi 5. UK: Pharmaceutical Press.
- Thompson, J. E & Lawrence, W. D. 2004. *A Practical Guide to Contemporary Pharmacy Practice*. Edisi 2. Lippincott William & Wilkins.
- Winfield, A. J & Richards, R. M. E. 2000. *Pharmaceutical Practice*. Edisi 2. Churchill Livingstone.

BAB 4

KAJIAN PREFORMULASI

Oleh Nurbaiti

4.1 Pendahuluan

Preformulasi merupakan dasar dari pengembangan formulasi ilmiah, yang menjadi bagian penting dari setiap proyek pengembangan obat baru untuk memudahkan proses optimasi formulasi berdasarkan prinsip-prinsip ilmiah yang kuat. Tahap awal sebelum formulasi, preformulasi harus membantu ilmuwan formulasi dalam merumuskan bentuk dosis yang stabil untuk uji klinis dengan cepat. Dengan kata lain, sebelum memulai pengembangan produk, formulator harus memiliki pemahaman yang mendalam tentang sifat fisiko-kimia zat obat yang akan dikembangkan. Dengan demikian, preformulasi dianggap sebagai langkah penting dalam perencanaan keseluruhan kegiatan pengembangan obat baru (Adeyeye and Brittain, 2008).

Sementara pengembangan formulasi dan proses berjalan beriringan, penelitian preformulasi tidak boleh terbatas hanya pada karakterisasi zat obat saja. Tapi, juga harus mencakup kegiatan stabilisasi dan peningkatan formulasi sebelum dan setelah studi Fase I dan Fase II, hingga pengembangan proses formulasi lengkap untuk meningkatkan skala batch klinis Fase III (Adeyeye and Brittain, 2008).

Studi preformulasi menandai tahap awal yang digunakan dalam mengembangkan bentuk dosis obat. Sebelum pengembangan formulasi farmasi, sifat fisik dan kimia intrinsik dari setiap obat dipertimbangkan. Penelitian preformulasi dirancang untuk mengumpulkan semua data yang diperlukan, termasuk sifat fisiko-kimia, fisiko-mekanik, kemasan, dan sifat biofarmasetika dari zat obat dan bahan tambahan. Tujuan dari studi preformulasi adalah untuk menyediakan informasi bagi para formulator untuk merancang bentuk dosis yang stabil dan bioavailabilitas yang dapat ditingkatkan. Tinjauan ini memberikan informasi tentang parameter

preformulasi seperti sifat kimia, fisik, stabilitas, dan kelarutan. Tujuan utamanya adalah untuk fokus pada berbagai faktor preformulasi yang jelas memengaruhi pengembangan bentuk dosis padat obat untuk memastikan pembuatan produk farmasi akhir yang stabil, efektif, aman, dan nyaman (Ainurofiq *et al.*, 2021).

Studi preformulasi memberikan panduan untuk mengembangkan formulasi dan produk obat terkait dengan karakteristik fisik, kimia, dan komposisi molekul obat, serta memungkinkan evaluasi sifat farmakokinetik dan biofarmasetika. Hal ini membantu dalam penyesuaian dan implementasi yang diperlukan untuk mendapatkan produk akhir yang sesuai. Studi preformulasi juga mendukung pengembangan proses produk dengan menggunakan Teknologi Analitik Proses untuk memastikan kualitas produk, serta mengumpulkan data ilmiah yang penting untuk pengembangan dan validasi metode analitik (Rathod, Fu and Patel, 2019).

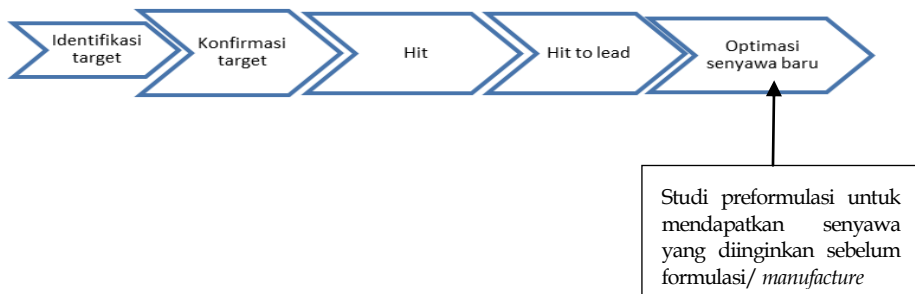
Tujuan lain dari preformulasi akhir (Glassman and Muzykantov, 2019; Alqahtani *et al.*, 2021; Ahirwar and Shukla, 2023):

1. *Studi literatur sifat fisikokimia mengarah pada kandidat obat.* Ini melibatkan pemahaman terhadap struktur kimia, kelarutan, stabilitas, dan sifat lainnya dari kandidat obat. Tantangan dapat muncul jika kandidat obat menunjukkan kelarutan yang buruk, masalah stabilitas, atau sifat fisik yang tidak diinginkan yang dapat memengaruhi formulasi atau pengirimannya.
2. *Tentukan profil farmakokinetika dan biodistribusi molekul obat yang dipilih.* Menentukan bagaimana obat diserap, didistribusikan, metabolisme, dan diekskresikan dalam tubuh. Tantangannya mencapai kadar obat dalam darah yang diinginkan, meminimalkan efek samping, dan memastikan penargetan jaringan yang tepat.
3. *Penentuan kompatibilitas eksipien umum molekul obat.* Masalah kompatibilitas antara molekul obat dan eksipien dapat menyebabkan masalah formulasi, seperti presipitasi, degradasi, atau perubahan dalam bioavailabilitas.

4. *Hambatan signifikan dalam pengembangan produk farmasi.* adanya berbagai tantangan atau kendala yang cukup penting dan dapat mempengaruhi proses pengembangan produk farmasi secara signifikan. Tantangan-tantangan ini dapat berasal dari berbagai aspek, seperti regulasi pemerintah, kompleksitas sains dan teknologi, biaya riset dan pengembangan yang tinggi, kebutuhan akan uji klinis yang ketat, kesulitan dalam memperoleh materi baku yang berkualitas tinggi, serta persaingan pasar yang ketat, di antara banyak hal lainnya. Hambatan-hambatan ini dapat menghambat proses pengembangan produk farmasi dan memerlukan strategi yang tepat untuk mengatasinya agar produk tersebut dapat berhasil diluncurkan ke pasar.

4.2 Tahap Awal Studi Preformulasi

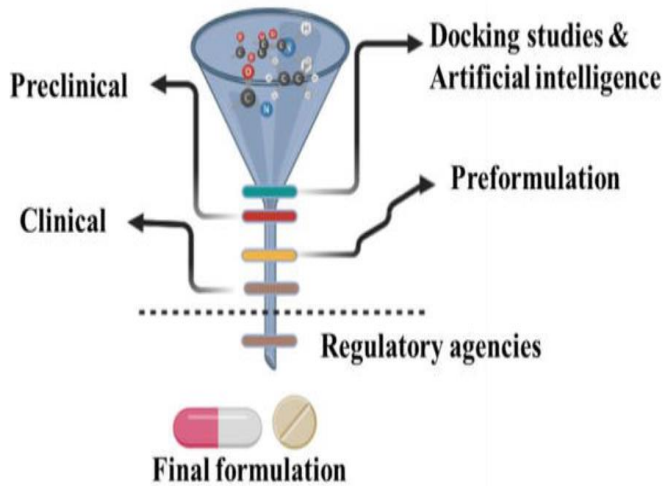
Pada berbagai tahap selama pengembangan produk medis baru, kandidat obat harus diformulasikan menjadi bentuk dosis yang sesuai untuk studi yang dimaksud, misalnya, skrining in vitro menggunakan uji kimia, fisikokimia, atau biologi, uji keamanan laboratorium in vitro pra-klinis, studi efikasi dan keamanan in vivo pada spesies hewan yang relevan, studi pertama pada manusia untuk menentukan obat optimum yang akan diproses ke pengembangan klinis, studi awal pada sukarelawan/pasien, dan uji klinis berukuran penuh (Shameem, 2021).



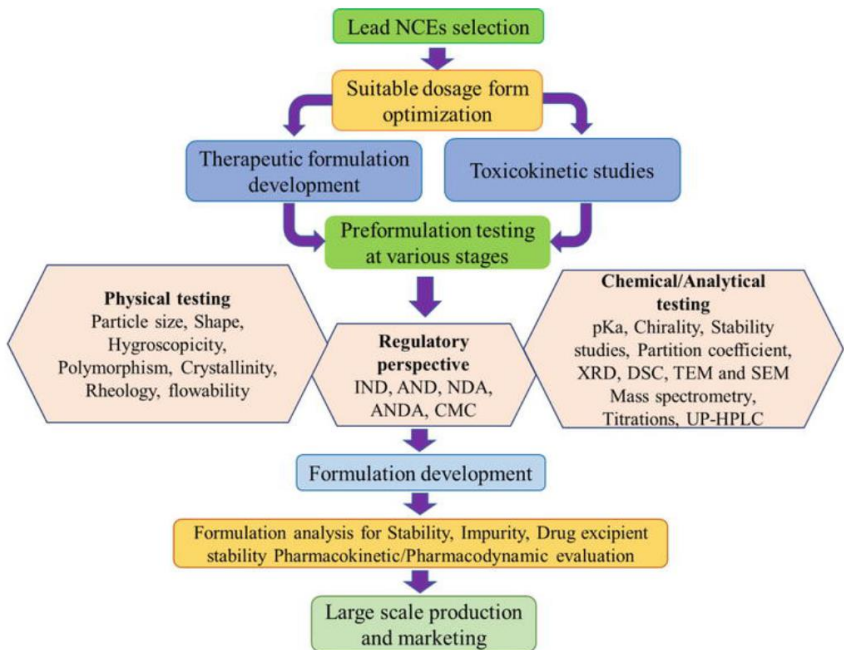
Gambar 4.1. Tahap Awal Studi Prefomulasi (Shameem, 2021)

Karakterisasi obat pada tahap awal merupakan langkah paling penting dalam pengembangan produk obat pada tahap awal untuk memahami dan memahami perilaku molekul obat yang digunakan dalam siklus pengembangan obat. Berikut tahapan awal dalam preformulasi yang dimulai dari tahap docking, preklinis, preformulasi dan formulasi akhir dalam mengembangkan obat baru. Oleh karena itu, konfirmasi eksperimental interaksi molekul obat dan eksipien dipelajari dengan baik pada tingkat preformulasi sehingga memberikan gagasan tentang interaksi mereka dan formulasi aduk menghasilkan pemilihan cerdas molekul obat dan eksipien. Profil degradasi obat utama juga dipelajari untuk memandu stabilitas formulasi dan kondisi penyimpanan untuk bentuk dosis akhir yang memimpin pengembangan cepat dari bentuk dosis yang diinginkan (Ahirwar and Shukla, 2023).

Selain membantu perbaikan, konsentrasi preformulasi juga membantu dalam mengidentifikasi kandidat obat selama tahap penemuan. Sebuah zat kimia baru harus memiliki sifat biofarmasi yang ideal untuk menjadi molekul obat. Memiliki kekuatan dan selektivitas yang mudah tidak menjamin 'kemampuan obat'. Studi preformulasi membantu dalam menilai 'kemampuan obat' suatu molekul. Dengan demikian, preformulasi dapat dianggap sebagai alat dinamis yang penting selama kedua tahap - penemuan dan pengembangan obat. Pemahaman yang mendalam tentang sifat fisikokimia dan dampaknya terhadap kinerja biologis, memungkinkan penentuan molekul pemimpin potensial dan identifikasi tantangan pengiriman obat.



Gambar 4.2. Tahap Studi Preformulasi (Ahirwar and Shukla, 2023)



Gambar 4.3. Skema Preformulasi (Aodah *et al.*, 2016; Shahwal, Dubey and Bhoumick, 2012)

Investigasi analitis ini menginspirasi strategi formulasi dan metode manufaktur untuk zat obat dan produk obat. Berbagai panduan regulasi seperti ICH dan US-FDA mendukung dan merekomendasikan konsep dasar untuk pengembangan preformulasi. Studi preformulasi disarankan oleh NDA, IND, dan ANDA dan dirilis oleh agensi regulasi ICH dan US FDA. Panduan ICH menyatakan bahwa semua persyaratan teknis untuk aplikasi persetujuan obat harus disampaikan dalam format standar e-CTD. Format ini, yang dikenal sebagai QOS-QbR, bahkan lebih komprehensif secara teknis dan digunakan oleh US-FDA. Selain itu, metode *Quality by Design* (QbD), yang meningkatkan efektivitas proses tinjauan FDA, merupakan dasar dari format QbR (Ahirwar and Shukla, 2023).

4.3 Faktor Preformulasi

Selama tahap pengolahan produk obat, ada beberapa faktor yang mempengaruhi preformulasi diantaranya (Srinivasarao and Gopinath, 2020 dan Aminu *et al.*, 2024) :

1. Adanya interaksi antara molekul aktif dan bahan tambahan sehingga dapat memengaruhi sifat kimia, kualitas, efikasi terapeutik, bioavailabilitas, profil keamanan, dan stabilitas produk akhir.
2. Stabilisator, seperti buffer dan antioksidan, mungkin mempercepat reaksi degradasi kimia lainnya sambil menstabilkan zat obat.
3. Kompleks yang tidak larut mungkin terbentuk antara bahan tambahan dan beberapa obat.
4. Reaksi degradasi obat mungkin timbul dari impuritas yang ada dalam bahan tambahan.
5. Profil toksisitas kandidat obat
6. Pemilihan wadah penyimpanan dan kondisi yang optimal.
7. Impuritas peroksida dari polimer tertentu dapat memulai reaksi degradasi oksidatif pada obat yang sensitif terhadap oksigen

Faktor utama yang mempengaruhi preformulasi sediaan steril (Ahirwar and Shukla, 2023) :

1. Ukuran partikel termal,
2. Bentuk disosiasi,
3. Koefisien partisi,
4. Stabilitas obat/api,
5. Absorpsi,
6. Karakteristik keadaan padat seperti polimorfisme.
7. Karakteristik struktural,
8. Degradasi
9. Fisikokimia dari makromolekul

4.3.1 Parameter Fisikokimia

Penentuan sifat kimia mengindikasikan perilaku absorpsi serta stabilitas suatu molekul di dalam tubuh. Salah satu sifat kimia yang paling banyak ditentukan adalah koefisien partisi (Log P), konstanta disosiasi (pK_a atau pK_b), dan stabilitas molekul di bawah berbagai kondisi. Setiap sifat memiliki nilai signifikan dalam pengembangan formulasi (Patel, 2019).

Identitas kimia baru ada dalam bentuk padat dan sifat-sifat yang diteliti selama fase preformulasi adalah karakterisasi sifat massa dan karakterisasi sifat mikromeritik. Karakterisasi sifat massa meliputi studi tentang polimorfisme, kristalinitas, densitas, sifat molekul seperti deliquesensi atau higroskopisitas, dan karakterisasi mikromeritik meliputi studi tentang ukuran partikel, bentuk, porositas, dan densitas. Karena sebagian besar entitas kimia baru adalah padatan, mereka ada baik dalam bentuk amorf atau dalam keadaan kristalin. Kedua bentuk tersebut memberikan dua kebaikan utama yaitu stabilitas dan kelarutan (Patel, 2019).

Tabel 4.1. Parameter fisikokimia (Shameem, 2021)

Uji	Bentuk Sediaan
Parameter fisika	
a) Organoleptis	Semua sediaan (Umum)
b) Kemurnian zat aktif dan zat tambahan	Umum Umum
c) Kelarutan	Umum
d) Konstanta disosiasi	Umum
e) Koefisien partisi	Sediaan solid, suspensi
f) Disolusi	Sediaan solid
g) Stabilitas	
h) Higroskopis	
i) Bentuk kristalin dan polimorf	
Parameter Kimia	
a) Hidrolisis	
b) Oksidasi	
c) Reduksi	
d) Raseminasi	
e) Polimerisasi	
f) Isomerisasi	

DAFTAR PUSTAKA

- Adeyeye, M. C. and Brittain, H. G. (2008) *Preformulation in Solid Dosage Form Development*.
- Ahirwar, K. and Shukla, R. (2023) 'Preformulation Studies: A Versatile Tool in Formulation Design', in Shukla, R., Kuznetsov, A., and Ali, A. (eds). Rijeka: IntechOpen, p. Ch. 1. doi: 10.5772/intechopen.110346.
- Ainurofiq, A. *et al.* (2021) 'Pre-Formulation Study on The Preparation of Skin Cosmetics', *Science and Technology Indonesia*, 6(4), pp. 273-284. doi: 10.26554/sti.2021.6.4.273-284.
- Alqahtani, M. S. *et al.* (2021) 'Advances in Oral Drug Delivery.', *Frontiers in pharmacology*, 12, p. 618411. doi: 10.3389/fphar.2021.618411.
- Aminu, N. *et al.* (2024) *Pharmaceutical sterile formulations, Dosage Forms, Formulation Developments and Regulations*. doi: 10.1016/b978-0-323-91817-6.00004-8.
- Aodah, A. *et al.* (2016) 'Preformulation studies on piperlongumine', *PLoS One*, 11(3), p. e0151707.
- Glassman, P. M. and Muzykantov, V. R. (2019) 'Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Drug Delivery Systems.', *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 370(3), pp. 570-580. doi: 10.1124/jpet.119.257113.
- Patel, P. (2019) 'Preformulation Studies: An Integral Part of Formulation Design', in Ahmad, U. and Akhtar, J. (eds). Rijeka: IntechOpen, p. Ch. 1. doi: 10.5772/intechopen.82868.
- Patel, R. P. *et al.* (2013) 'Formulation, development and evaluation of injectable formulation of Aspirin', *Drugs and Therapy Studies*, 3(1 SE-Original Articles), p. e2. doi: 10.4081/dts.2013.e2.
- Rathod, D., Fu, Y. and Patel, K. (2019) 'BRD4 PROTAC as a novel therapeutic approach for the treatment of vemurafenib resistant melanoma: Preformulation studies, formulation development and in vitro evaluation', *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 138, p. 105039.
- Shahwal, V. K., Dubey, B. K. and Bhounick, M. (2012) 'Preformulation study of levofloxacin', *Int J Adv Pharm*, 1(1), pp. 225227.

- Shameem, A. (2021) 'Preformulation and Production Development', 9(1), pp. 2306–2319.
- Srinivasarao, J. and Gopinath, C. (2020) 'Preformulation Studies of Nifedipine.', *International Journal of Pharmaceutical Research* (09752366), 12(3).

BAB 5

SEDIAAN PARENTERAL VOLUME BESAR

Oleh Camelia Dwi Putri Masrijal

5.1 Pendahuluan

Dalam lingkup farmasi, istilah "sediaan parenteral volume besar" merujuk pada formulasi obat yang disuntikkan ke dalam tubuh dengan volume yang cukup besar, umumnya lebih dari 100 mL. Penerapan sediaan parenteral volume besar umumnya digunakan untuk administrasi cairan intravena (IV) atau pemberian obat dengan dosis tinggi, seperti terapi cairan pada pasien dehidrasi atau pemberian nutrisi parenteral. (Sweetman dan Sean C, 2009).

Keunggulan penggunaan sediaan parenteral volume besar meliputi kemampuannya untuk memberikan cairan secara cepat dan efektif, serta kemampuannya untuk mengurangi iritasi pada jaringan karena volume yang lebih besar dapat diencerkan sehingga konsentrasi zat aktifnya menjadi lebih rendah. Namun demikian, penggunaan sediaan parenteral volume besar juga memiliki risiko tertentu, seperti infeksi, reaksi alergi, dan gangguan elektrolit, yang memerlukan pertimbangan khusus. Dalam praktiknya, pemilihan dan pemberian sediaan parenteral volume besar harus dilakukan oleh tenaga medis yang berpengalaman sesuai dengan indikasi medis pasien serta prinsip-prinsip farmakoterapi yang aman dan efektif. (Syamsuni, 2007).

Syamsuni (2007) mengemukakan beberapa persyaratan untuk sediaan parenteral volume besar, antara lain:

1. Sediaan harus steril,
2. Injeksi harus memenuhi syarat Uji Sterilitas dan Uji Keamanan Hayati,
3. Sediaan harus bebas pirogen,

4. Uji Pirogenitas harus dilakukan untuk sediaan dengan volume lebih dari 10 mL,
5. Sediaan harus isotonis dan isohidris,
6. Larutan untuk infus intravena harus jernih dan praktis bebas partikel,
7. Infus intravena tidak boleh mengandung bakterisida dan zat dapar,
8. Penyimpanan harus dilakukan dalam wadah dosis tunggal, dan
9. Volume netto atau volume terukur tidak boleh kurang dari nilai nominal.

5.2 Klasifikasi

A. Berdasarkan Komposisinya (Lachman dan Leon, 2013)

1. Larutan Elektrolit

Sediaan parenteral volume besar yang mengandung ion-ion seperti natrium, kalium, klorida, dan lainnya disebut sebagai larutan elektrolit. Fungsinya adalah untuk memenuhi kebutuhan cairan dan elektrolit pasien, terutama dalam mengatasi kekurangan cairan dan elektrolit akibat dehidrasi atau kondisi medis lainnya. Jenis sediaan parenteral volume besar ini juga mencakup koloid, kristaloid, atau campuran dari keduanya.

2. Larutan Glukosa

Larutan glukosa adalah salah satu jenis sediaan parenteral volume besar yang termasuk dalam klasifikasi berdasarkan komposisi. Larutan glukosa yang tersedia di pasaran meliputi larutan glukosa 5%, larutan glukosa 10%, dan larutan glukosa 25%.

B. Berdasarkan Tonisitas (*The Council of The Pharmaceutical Society of Great Britain*, 2014)

Tonisitas adalah kemampuan suatu larutan untuk mengatur ukuran dan bentuk sel dengan mengubah jumlah air dalam sel tersebut. Larutan NaCl 0,9% (b/v) dan glukosa 0,5% (b/v) dianggap isotonik dengan cairan plasma karena

konsentrasi partikel dalam kedua larutan tersebut identik dengan plasma, meskipun keduanya bukan plasma. Oleh karena itu, kedua larutan ini sering digunakan sebagai infus intravena. Air laut cenderung hipertonis karena memiliki konsentrasi NaCl sebesar 1 mol/L. Ketika diminum, air dalam sel tubuh akan berpindah ke lambung yang mengandung air laut, menyebabkan tubuh mengalami dehidrasi. Sebaliknya, larutan teh dan jus cenderung lebih hipotonik dibandingkan cairan tubuh. Osmosis merupakan topik penting dalam biologi karena menjelaskan bagaimana air dapat berpindah masuk dan keluar dari sel.

Dalam membandingkan dua larutan dengan konsentrasi zat terlarut yang berbeda, larutan dengan konsentrasi zat terlarut yang lebih tinggi disebut hipertonik, sementara larutan dengan konsentrasi zat terlarut yang lebih rendah disebut hipotonik. Larutan-larutan dengan konsentrasi zat terlarut yang sama disebut isotonik.

1. Larutan Hipotonis

Hipotonis adalah kondisi di mana sebuah larutan memiliki konsentrasi yang lebih rendah dibandingkan dengan zat yang terkandung di dalamnya. Ketika sebuah sel hewan terkena larutan hipotonik, sel tersebut cenderung mengalami lisis, yaitu pecahnya sel karena larutan hipotonik banyak masuk ke dalam sel.

Hal yang serupa terjadi pada sel tumbuhan, di mana sel tumbuhan akan mengalami turgor, yaitu dinding sel membengkak karena banyaknya larutan hipotonik yang masuk ke dalam sel. Ini terjadi karena konsentrasi larutan lebih rendah daripada konsentrasi larutan di dalam sel.

Dalam konteks ini, istilah "hipo" mengindikasikan kurang atau rendah. Larutan hipotonik memiliki konsentrasi zat terlarut yang lebih rendah daripada di dalam sel, sehingga menyebabkan pergerakan air masuk ke dalam sel melalui membran seluler. Ini dapat menyebabkan sel mengembang atau membesar. Larutan hipotonik sering digunakan dalam pengobatan

untuk mengembalikan keseimbangan cairan dan elektrolit dalam tubuh, seperti dalam kasus dehidrasi.

2. Larutan Isotonis

Isotonis adalah kondisi di mana sebuah larutan memiliki konsentrasi zat yang sama dengan zat yang terdapat di dalam larutan tersebut. Ketika sebuah sel hewan atau sel tumbuhan dimasukkan ke dalam larutan isotonik, tidak akan terjadi perubahan pada keduanya karena konsentrasi larutan di dalam dan di luar sel seimbang.

Dalam konteks ini, prefiks "iso" berarti sama dan "tonis" merujuk pada tekanan atau konsentrasi. Larutan isotonik memungkinkan pergerakan air secara seimbang di dalam dan di luar sel tanpa adanya perubahan signifikan pada volume sel. Contoh umum dari larutan isotonik adalah larutan fisiologis, seperti NaCl 0,9%, yang sering digunakan dalam pengobatan dan infus intravena. Selain itu, larutan isotonik juga digunakan dalam obat tetes mata dan obat tetes hidung untuk menjaga keseimbangan osmotik di mata dan hidung.

3. Larutan Hipertonis

Hipertonis adalah kondisi di mana suatu larutan memiliki konsentrasi yang lebih tinggi daripada konsentrasi zat yang terdapat di dalamnya. Ketika sel hewan terpapar oleh larutan hipertonik, sel tersebut akan mengalami krenasi atau mengkerut karena konsentrasi larutan di luar sel lebih tinggi, menyebabkan zat yang ada di dalam sel berpindah keluar dari sel.

Demikian pula, jika sel tumbuhan terkena larutan hipertonik, sel tersebut akan mengalami plasmolisis atau sitoplasma mengkerut, di mana zat yang terkandung dalam sel tumbuhan juga keluar karena konsentrasi larutan di luar sel lebih tinggi daripada di dalam sel.

Istilah "hipertonis" mengindikasikan keadaan di mana konsentrasi zat terlarut dalam larutan lebih tinggi daripada konsentrasi zat terlarut dalam sel. Dalam konteks ini, "hiper" berarti lebih atau tinggi. Larutan hipertonis memiliki konsentrasi zat terlarut yang lebih tinggi daripada di dalam sel, sehingga menyebabkan air keluar dari sel melalui membran seluler. Ini dapat mengakibatkan penyusutan atau pengkerutan sel.

Larutan hipertonis sering digunakan dalam konteks medis untuk mengeluarkan cairan dari jaringan yang bengkak atau untuk menarik air keluar dari sel-sel mikroorganisme, seperti bakteri, yang menyebabkan infeksi. Konsep ini berhubungan dengan osmosis, di mana zat yang berkonsentrasi rendah akan berpindah ke zat yang memiliki konsentrasi lebih tinggi.

Untuk menghitung tonisitas sediaan, dapat digunakan tiga metode, yaitu metode ekivalensi NaCl (E), penurunan titik beku (ΔT_f), dan metode Liso. Praktik yang digunakan tergantung pada data zat aktif dan eksipien yang tersedia. Penting untuk dicatat bahwa hanya zat terlarut yang berkontribusi pada tonisitas sediaan.

a. Metode Ekivalensi NaCl (Rowe, et al, 2019)

Ekivalensi Natrium Klorida (E) adalah suatu faktor yang menggambarkan jumlah zat terlarut tertentu yang setara dengan jumlah natrium klorida yang memberikan efek osmotik yang sama. Dalam konteks ini, ekivalensi natrium klorida mengukur jumlah zat terlarut lain dalam larutan yang memiliki efek osmotik yang setara dengan natrium klorida. Misalnya, jika ekivalensi NaCl asam borat adalah 0,55, ini berarti 1 gram asam borat dalam larutan memiliki jumlah partikel yang sama dengan 0,55 gram natrium klorida.

Suatu sediaan dikatakan isotonis jika memiliki tonisitas yang sama dengan larutan 0,9% NaCl. Namun, tidak semua sediaan bisa dibuat isotonis dengan menambahkan natrium klorida sebagai

pengisotonis. Nilai E dapat ditemukan dalam literatur farmasi seperti Farmakope Indonesia V, The Pharmaceutical Codex, dan sumber lainnya.

Nilai E yang tercantum dalam literatur bisa bervariasi tergantung pada konsentrasi bahan yang digunakan. Pemilihan nilai E biasanya didasarkan pada konsentrasi yang paling mendekati konsentrasi bahan yang digunakan dalam formula tertentu. Dengan menggunakan nilai E, dapat dihitung volume air yang dibutuhkan untuk membuat larutan bahan obat menjadi isotonis. Untuk melakukan perhitungan ini, berlaku rumus tertentu yang tercantum dalam literatur farmasi.

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

Keterangan:

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

E : Ekwivalensi natrium klorida

Contoh Soal

Diketahui:

-500 mL larutan Etilmorfin klorida 2%

- E Etilmorfin klorida = 0,15 (FI IV, hlm. 1243)

Berapa NaCl yang harus ditambahkan agar larutan isotonis?

Tonisitas sediaan = $m \times E = 2\% \times 0,15 = 0,3\%$ NaCl
yang harus ditambahkan agar larutan isotonis =
 $0,9\% - 0,3\% = 0,6\%$

b. Metode Penurunan Titik Beku (Rowe, et al, 2019)

Suatu sediaan dianggap isotonis jika menyebabkan penurunan titik beku (ΔT_f) sebesar 0,520 dari titik beku pelarut murni yang digunakan. Penurunan titik beku (ΔT_f) sebesar 0,520 ini setara dengan penurunan titik beku yang diinduksi oleh larutan 0,9% NaCl atau 5,5% Dekstrosa dalam air.

Dengan demikian, kita dapat menarik hubungan antara metode ekivalensi NaCl dan metode penurunan titik beku untuk menghitung tonisitas sediaan. Jika kita memiliki data ekivalensi (E) untuk zat aktif dan eksipien terlarut, serta nilai ΔT_f yang diinginkan, kita dapat menggunakan hubungan ini untuk menghitung tonisitas sediaan dengan tepat.

Ada 2 cara dalam menghitung tonisitas dengan metode ini yaitu:

Cara 1

Dengan menggunakan persamaan :

$$W = (0,52 - \alpha) / b$$

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

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

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

Jika konsentrasi tidak dinyatakan, a = 0.

Cara 2

Dengan menggunakan persamaan:

$$T_b = (K.m.n.1000) / M.L$$

T_b = turunnya titik beku larutan terhadap pelarut murninya

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

m = zat yang ditimbang (g)

n = jumlah ion

M = berat molekul zat terlarut

L = massa pelarut (g)

Contoh Soal:

R/ Ranitidin HCl 27,9 mg
 Na₂HPO₄ anhidrat 0,98 mg
 KH₂PO₄ 1,5 mg
 add Aqua p.i 1 ml
 Berapa NaCl yang perlu ditambahkan agar isotonis?

Tabel 5.1. Data nilai $\Delta T_f 1\%$ (Penurunan titik beku yang diakibatkan oleh 1% zat)

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

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

maka kekurangan ΔT_f agar isotonis =

$$0,52 - (0,279 + 0,0264 + 0,0375) = 0,1771$$

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

$$(0,1771 / 0,52) \times 0,9\% = 0,306\%$$

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

5.3 Manfaat (Hulsea, et al, 2009)

1. Kemampuan untuk memberikan obat dalam volume besar tanpa membebani saluran pencernaan.
2. Cocok untuk pasien yang tidak dapat menelan atau memiliki gangguan pencernaan.
3. Dapat memberikan efek terapeutik yang lebih cepat karena obat langsung masuk ke dalam aliran darah.
4. Memungkinkan pemberian cairan infus untuk menggantikan kehilangan cairan tubuh secara cepat.

5.4 Komponen (Depkes RI, 1995)

Larutan : Larutan elektrolit, larutan glukosa
Suspensi : Suspensi partikel padat dalam cairan pengencer
Emulsi : Minyak, air, emulgator dan ko-emulgator

5.5 Proses Pembuatan (Depkes RI, 1995)

5.5.1 Persiapan bahan baku dan peralatan yang steril (Lukas dan Stefanus, 2006)

Pastikan semua bahan baku dan peralatan yang akan digunakan telah disterilisasi dengan benar sesuai dengan prosedur yang ditetapkan. Gunakan alat-alat seperti autoclave, oven, atau filter steril untuk memastikan kebersihan dan kesterilan bahan baku. Langkah-langkah sterilisasi harus sesuai dengan pedoman yang telah ditetapkan dalam prosedur operasional standar (SOP) yang berlaku. Proses sterilisasi ini sangat penting untuk mencegah kontaminasi dan memastikan keamanan serta kualitas produk akhir. Selain itu, pastikan untuk memeriksa dan mencatat semua proses sterilisasi yang telah dilakukan untuk menjaga kepatuhan dengan peraturan dan standar kualitas yang berlaku.

5.5.2 Proses Pembuatan Sediaan Parenteral Volume Besar (Lund, 2004)

1. Tara botol infus sebesar R ml dilakukan sebelum sterilisasi botol infus.
2. Zat aktif ditimbang dalam kaca arloji dengan mengizinkan penimbangan dilebihkan sebesar 10%, serta zat tambahan lainnya jika ada.
3. Zat aktif dimasukkan ke dalam gelas piala steril yang telah dikalibrasi sesuai dengan volume infus yang akan dibuat.
4. Tuangkan aqua pro injeksi untuk melarutkan zat aktif dan untuk membilas kaca arloji, begitu juga dengan zat tambahan jika ada.
5. Karbon aktif yang telah ditimbang sebanyak 0,1% b/v dimasukkan ke dalam larutan. Tambahkan aqua pro injeksi hingga mencapai $\frac{3}{4}$ volume batas (80% volume).
6. Ukur pH larutan dan sesuaikan dengan NaOH atau HCl 1 N bila diperlukan.

7. Genapkan volume dengan Aqua Pl.
8. Tutup gelas piala dengan kaca arloji dan sisipkan batang pengaduk.
9. Panaskan larutan pada suhu 60-70°C selama 15 menit (waktu dihitung setelah suhu mencapai 60-70°C) sambil sesekali diaduk. Pastikan untuk memeriksa suhu menggunakan termometer.
10. Siapkan erlenmeyer steril bebas pirogen, corong, dan kertas saring rangkap 2 yang telah dibasahi dengan air bebas pirogen.
11. Saring larutan yang masih hangat ke dalam erlenmeyer.
12. Tuangkan larutan yang telah disaring ke dalam kolom melalui saringan G5/G3 dengan bantuan pompa penghisap (pori-pori kertas Whatman 0,45 µm).
13. Tampung filtrat dari kolom ke dalam botol infus steril yang telah ditara.
14. Tutup botol dengan flakon steril, kemudian ikat dengan simpul champagne.
15. Lakukan sterilisasi akhir dalam autoklaf pada suhu 121°C selama 15 menit.
16. Beri etiket pada sediaan dan kemas dalam dus beserta brosur informasi obat.

DAFTAR PUSTAKA

- Sweetman, Sean C. 2009. Martindale 36th Edition. London: The Pharmaceutical Press. Halaman 2414.
- Syamsuni. 2007. Ilmu Resep. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Lachman, Leon. 2013. Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications Volume 2, 2nd edition. New York: Marcell Dekker Inc. Halaman 561.
- The Council of The Pharmaceutical Society of Great Britain. 1994. The Pharmaceutical Codex, 12th ed, Principles and Practice of Pharmaceutics. London: The Pharmaceutical Press. Halaman 164.
- Rowe, Raymond C., Sheskey, Paul J., Quinn, Marian E. 2009. Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Edition. London: The Pharmaceutical Press. Halaman 637-639.
- Hulsea, Wendy L., Forbes, Robert T., Bonner, Michael C., Getrost, Matthias. 2009. Influence of protein on mannitol polymorphic form produced during co-spray drying. International Journal of Pharmaceutics, 382, 67-72.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. Farmakope Indonesia Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Halaman 173-174; 519-521; 1044.
- Lukas, Stefanus. 2006. Formulasi Steril. Yogyakarta: Andi Offset. Halaman 61, 81.
- Lund, W. 2004. The Pharmaceutical Codex 12th Edition. London: The Pharmaceutical Press. Halaman 101.
- The Department of Health, Social Service and Public Safety. 2002. British Pharmacopoeia 2002. London. Halaman 1889.
- Departemen Farmakologi dan Terapi FKUI. 2007. Farmakologi dan Terapi Edisi 5. Jakarta: Balai Penerbit FKUI.

BAB 6

SEDIAAN PARENTERAL VOLUME KECIL

Oleh Rose Intan Perma Sari

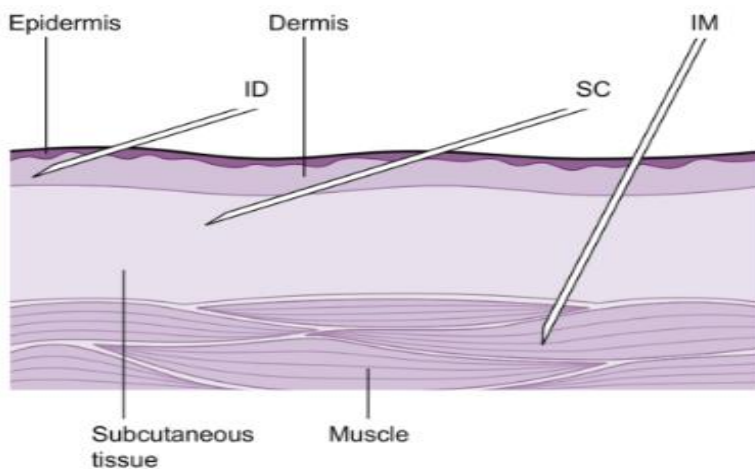
6.1 Pendahuluan

Sediaan parenteral adalah sediaan steril mengandung satu atau lebih bahan aktif yang dimaksudkan pemberian melalui suntikan, infus atau implantasi. Sediaan parenteral dikemas dalam dosis tunggal atau multidose. Sediaan diberikan langsung ke dalam darah untuk efek yang cepat dan terkontrol, atau ke dalam jaringan di luar pembuluh darah untuk efek local atau sistemik.

Terapi parenteral digunakan untuk:

1. Menghasilkan efek local
2. Untuk obat yang tidak bisa diberikan pada rute oral
3. Untuk pasien yang tidak sadar
4. Mengatasi dengan cepat ketidakseimbangan cairan dan elektrolit
5. Memastikan pengiriman obat ke jaringan target

Sediaan parenteral dibagi menjadi sediaan parenteral volume kecil dan sediaan parenteral volume besar. Rute pemberian sediaan parenteral umumnya diberikan secara Intravena (IV), Intramuscular (IM) dan *subcutaneous* (SC). Sediaan parenteral volume kecil adalah produk injeksi steril, bebas pirogen yang dikemas dalam wadah volume 100 ml. Produk parenteral volume kecil dapat diformulasikan dan dikemas dengan beberapa cara dan mencakup berbagai macam produk seperti produk farmasi, produk biologis, ekstrak allergen, produk radiofarmaka, produk rekayasa genetik atau bioteknologi, produk liposom dan lipid (DeLuca PP, 1992).



Gambar 6.1. Rute Injeksi

Tipe dari sediaan parenteral volume kecil:

1. Suntikan obat
2. Obat untuk injeksi
3. Emulsi untuk injeksi
4. Suspensi untuk injeksi
5. Obat untuk suspense injeksi

6.2 Klasifikasi Sediaan Parenteral Volume Kecil

6.2.1 Ampul dosis tunggal (Lachman *et al.*1992)

Dosis tunggal atau botol sekali pakai adalah botol obat cair yang ditujukan untuk pemberian parenteral yang dimaksudkan untuk digunakan pada satu pasien untuk satu kasus, prosedur, injeksi. Sediaan ampul dikemas dalam wadah kaca borosilikat tipe I. Cairan dimasukkan kedalam wadah ampul yang kemudian disegel panas. Untuk mencapai kualitas yang dibutuhkan dari produk larutan yang dikemas harus steril dan bebas dari partikel. Saat membuka ampul partikel kaca dapat mencemari produk, hal ini berbahaya bagi pasien. Ampul kaca modern memiliki leher yang lembut untuk mengurangi jumlah cemaran partikel kaca.

Sediaan ampul plastik disiapkan, diisi dan disegel dengan prosedur yang dikenal sebagai *blow-fill-seal* dimana plastik semi-padat dicetak dan dibentuk menjadi ampul. Ketika ampul dibuka,

hanya beberapa partikel yang dilepaskan ke dalam larutan. Ampul harus memiliki segel yang baik yang dengan mudah diuji kebocoran dan tidak akan rusak selama penyimpanan. Ampul tidak mengandung bahan pengawet antimikroba. Ampul harus mengandung sedikit kelebihan volume produk, hal ini diperlukan untuk memungkinkan volume injeksi nominal ditarik ke dalam jarum suntik.



Gambar 6.2. Wadah Ampul Kaca dan Plastik

6.2.2 Vial dosis ganda (Lachman *et al.*, 1992)

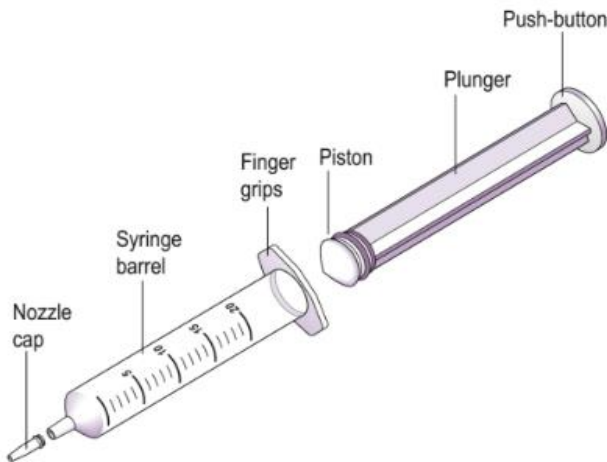
Vial terdiri dari wadah kaca berdinding tebal yang disegel dengan penutup karet. Penutup terdiri dari segel aluminium dan ditutup dengan penutup karet. Jarum suntik dimasukkan melalui penutup karet untuk mengambil produk. Kekurangan sediaan vial adalah terjadinya interaksi antara produk dan penutup karena fragmen penutup dapat dilepaskan ke dalam produk saat jarum dimasukkan melalui penutup. Penarikan larutan injeksi berulang dari wadah meningkatkan risiko kontaminasi mikroba pada produk. Oleh karena itu, vial harus mengandung pengawet antimikroba (Collentro, 2010).



Gambar 6.3. Wadah Vial

6.2.3 Jarum suntik yang sudah diisi sebelumnya

Larutan injeksi diisi secara aseptik ke dalam jarum suntik steril. Produk yang dikemas memiliki tingkat jaminan sterilitas yang tinggi dan tidak mengandung pengawet antimikroba. Produk ini tersedia untuk langsung digunakan.



Gambar 6.4. Jarum Suntik Hipodermik Untuk Penggunaan Tunggal

Jarum suntik hipodermik digunakan secara luas untuk pemberian volume kecil formulasi parenteral kepada pasien. Jarum suntik ini telah disterilkan dengan gas etilen oksida atau dengan iradiasi gamma setelah pengemasan. Berbagai ukuran jarum suntik hipodermik tersedia. Jarum suntik ini terdiri dari laras, memiliki skala bertingkat, bersama dengan plunger dan headpiece yang

dikenal sebagai piston komponen ini sering terbuat dari polypropylene (Collentro, 2010).

6.3 Formulasi Sediaan Parenteral Volume Kecil

6.3.1 Pelarut Air Untuk Injeksi

Air memiliki persentase yang tertinggi pada proporsi formulasi sediaan injeksi dan tidak boleh beracun atau memiliki aktivitas teraupetik apa pun. Air untuk injeksi adalah pembawa yang paling banyak digunakan dalam formulasi parenteral. Air untuk injeksi harus bebas dari pirogen dan memiliki tingkat kemurnian kimia yang tinggi. Air untuk injeksi hanya dapat disiapkan dengan cara destilasi (Collentro, 2010).

Air steril untuk injeksi disiapkan dalam wadah tertutup. Wadah ini kemudian di sterilisasi, yang menghasilkan produk steril yang tetap bebas dari pirogen.

Jenis-jenis pembawa air:

1. Air untuk injeksi (WFI)

Air yang sangat murni digunakan sebagai pelarut untuk persiapan injeksi yang akan disterilkan. Persyaratan USP:MNT 10 ppm (1mg/100ml) dari total padatan. WFI dapat disiapkan dengan destilasi atau reverse osmosis, disimpan dalam tangki tahan kimia.

2. Air steril untuk injeksi (SWFI)

Air steril yang digunakan untuk peracikan resep extemporaneous dan pengencer steril untuk produk parenteral. Dibuat dalam dosis ganda tidak melebihi 30 ml, mengandung zat padat lebih tinggi dari WFI karena kemungkinan pencucian.

3. Air bakteriostatik untuk injeksi

Air steril yang mengandung zat antimikroba. Air ini digunakan untuk pengencer dalam persiapan produk parenteral, mengandung 0,9% benzil alkohol.

4. Air steril untuk irigasi

Air steril ini dikemas dan disterilkan dalam wadah dosis tunggal yang mungkin lebih dari 1 liter. Air ini digunakan untuk irigasi, sehingga tidak diperlukan untuk memenuhi materi partikulat dalam suntikan dan tidak perlu mengandung zat antimikroba atau substrat tambahan lainnya.

5. Air steril untuk inhalasi

Air steril yang digunakan dalam inhalator dan dalam persiapan larutan inhalasi.

6.3.2 Pirogen

Pirogen adalah zat penghasil demam. Air adalah sumber pyrogen terbesar dalam produk parenteral. Pirogen dapat dihilangkan dalam persiapan air untuk injeksi dengan destilasi. Air yang bebas dari pirogen disebut apirogenik. Pyrogen mikroba muncul dari komponen bakteri, jamur dan virus gram-negatif dan gram-positif. Pyrogen non-mikroba misalnya, beberapa steroid dan komponen plasma (Michael *et al*, 2002).

Produk parenteral harus disiapkan dalam kondisi yang mengurangi kontaminasi mikroba karena bakteri. Larutan berair dapat melepaskan pirogen, sehingga larutan yang terkontaminasi akan menjadi lebih pirogenik seiring berjalannya waktu. Oleh karena itu, produk harus disterilkan segera setelah persiapan dengan metoda yang paling umum yaitu metoda panas kering pada suhu 250° C selama 30 menit (Michael *et al*, 2002).

6.3.3 Pelarut Non-Air

Yang termasuk ke dalam pelarut non-air seperti gliserin dan propylene glycol, yang digunakan sebagai pembawa dalam sediaan parenteral volume kecil. Pelarut ini juga digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat dan untuk menstabilkan obat yang terdegradasi oleh hidrolisis. Minyak yang dapat dimetabolisme digunakan untuk melarutkan obat yang tidak larut dalam air, misalnya steroid, hormon dan vitamin dilarutkan ke dalam minyak nabati. Formulasi ini diberikan dengan injeksi intramuskular (British Standards Institute, 1989).

6.3.4 Zat Adiktif

Berbagai zat adiktif seperti agen antimikroba, anti-oksidan, penyangga, agen chelating dan agen penyesuaian tonisitas termasuk dalam formulasi injeksi. Tujuannya adalah untuk menghasilkan produk yang aman. Jenis dan jumlah zat adiktif yang akan diberikan

tercantum dalam monografi yang sesuai di BP (British Standards Institute, 2004).

6.3.5 Zat Antimikroba

Zat antimikroba ditambahkan untuk menghambat pertumbuhan organisme mikroba yang mungkin secara tidak sengaja mencemari produk selama penggunaan, misalnya dalam botol dosis ganda. Zat antimikroba harus stabil dan efektif dalam formulasi. Penggunaan pengawet antimikroba dari sediaan injeksi lebih diutamakan pada penutup karet alam dan neoprene dan jauh jauh tidak signifikan dengan penutup karet butil (Michael *et al.*, 2002).

6.3.6 Zat Antioksidan

Banyak obat dalam larutan berair mudah terdegradasi oleh oksidasi. Produk parenteral volume kecil dari obat-obatan ini sering mengandung antioksidan. Bisulfit dan metabisulfit adalah antioksidan yang umum digunakan dalam injeksi berair. Antioksidan harus dipilih dengan hati-hati untuk digunakan dalam sediaan injeksi untuk menghindari interaksi dengan obat. Antioksidan juga mengandung agen chelating seperti EDTA atau asam sitrat, yang berfungsi untuk menghilangkan elemen partikel (Michael *et al.*, 2002).

6.3.7 Zat penyangga (Lachman *et al.*, 1992)

pH ideal produk parenteral adalah 7,4. Jika pH diatas pH 9 nekrosis jaringan dapat terjadi, sementara pH di bawah pH 3 nyeri dan flebitis dapat terjadi. Zat penyangga ditambahkan dalam sediaan injeksi untuk menjaga pH produk yang dikemas. Perubahan pH dapat muncul melalui interaksi antara produk dan wadah. Zat penyangga asetat, sitrat dan fosfat biasanya digunakan dalam produk parenteral.

Faktor-faktor yang mempengaruhi pemilihan penyangga:

1. Jangkauan efektif
2. Konsentrasi
3. Efek kimia pada total produk

6.3.8 Zat Tonisitas (Michael *et al.*, 2002)

Larutan isotonic memiliki tekanan osmotik yang sama dengan plasma darah dan tidak merusak membran sel darah merah. Larutan hipotonik memiliki tekanan osmotik yang lebih rendah dari plasma darah dan menyebabkan sel darah membengkak dan pecah, karena cairan yang masuk ke dalam sel melalui osmosis. Larutan hipertonik memiliki tekanan osmotik yang lebih tinggi dari pada plasma dan akibatnya sel darah merah kehilangan cairan dan menyusut. Dengan demikian larutan injeksi harus dibuat isotonik.

Larutan hipotonik dibuat isotonik dengan menambahkan natrium klorida, glukosa atau kadang-kadang mannitol. Glukosa dan manitol tidak kompatibel dengan beberapa zat. Jika larutan hipertonik dibuat isotonik dengan pengenceran. Larutan injeksi sering dibuat isotonis dengan larutan natrium klorida 0,9 %. Jumlah zat terlarut atau pengenceran yang diperlukan untuk membuat larutan isotonik dapat ditentukan dari titik beku. Titik beku plasma darah dan air mata adalah $-0,52^{\circ}\text{C}$. dengan demikian larutan yang membeku pada $-0,52^{\circ}\text{C}$ memiliki tekanan osmotik yang sama dengan cairan tubuh. Larutan hipotonik memiliki titik beku yang lebih kecil dan membutuhkan penambahan zat terlarut untuk menekan titik beku ke $-0,52^{\circ}\text{C}$.

Jumlah zat tonisita yang ditambahkan ke larutan dapat dihitung dari persamaan:

$$W = (0,52 - a) / b$$

Volume 100 ml dari larutan glukosa 2% w/v untuk injeksi intravena harus dibuat isotonis dengan penambahan natrium klorida.

Larutan glukosa 1% w/v menekan titik beku air sebesar $0,1^{\circ}\text{C}$ dan larutan natrium klorida 1% menekan titik beku air sebesar $0,576^{\circ}\text{C}$. oleh karena itu, penurunan titik beku dari larutan glukosa yang tidak disesuaikan (a) akan menjadi:

$$(a) = 2 \times 0,1 = 0,2$$

Larutan natrium klorida 1% w/v menekan titik beku air sebesar $0,576^{\circ}\text{C}$ (b). mengganti nilai a dan b dalam persamaan yang disebutkan di atas:

$$W = (0,52 - 0,2) / 0,576 = 0,32 / 0,576 = 0,555$$

Dengan demikian larutan intravena membutuhkan penambahan 0,555 gr natrium klorida per 100 ml untuk membuat larutan menjadi isotonis dengan plasma darah.

Dimana w = persentase konsentrasi zat pengatur dalam larutan akhir dan a = penurunan titik beku.

Metoda lain yang dapat digunakan untuk menentukan jumlah zat tonisitas yang diperlukan untuk membuat larutan isotonic meliputi:

1. Equivalen natrium klorida
2. Konsentrasi molar
3. Osmolaritas serum

6.4 Satuan Konsentrasi (Lachman *et al.*, 1992)

Konsentrasi komponen dalam produk parenteral dapat diekspresikan dengan berbagai cara:

1. Persentase berat/volume, contohnya termasuk injeksi magnesium sulfat 50%, infus intravena natrium klorida 0,9%.
2. Berat per satuan volume, contohnya atropin sulfat 600 mg/ml atau injeksi hidroklorida ephedrine 30 mg/ml.
3. Millimole per satuan volume, contohnya termasuk larutan kalium klorida

Natrium klorida memiliki satu natrium dan satu ion klorida. Dengan demikian 1 mol natrium klorida menyediakan 1 mol dari keduanya ion natrium dan klorida. Berat natrium klorida yang menyediakan jumlah 1 mmol adalah 58,5 mg. Berat ini sesuai dengan massa molekul relatif dan menyediakan 1 mmol dari ion natrium dan klorida. Magnesium klorida memiliki satu magnesium dan dua ion klorida, berat dalam miligram yang menyediakan 1 mmol magnesium dan 2 mmol ion klorida adalah 203 mg. Berat ini sesuai dengan massa molekul garam relatif. Jumlah garam dalam miligram yang mengandung 1 mmol ion tertentu dapat ditentukan membagi massa molekul relatif dari garam dengan jumlah ion tertentu yang dikandung.

Selama perumusan suntikan dan infus, unit yang menarik ion elektrolit dan molekul dari non elektrolit. Untuk molekul 1 milimol (mmol) adalah berat dalam miligram yang sesuai dengan massa molekul relatif. Satu mol ion adalah massa atom ditimbang

dalam gram. Jumlah mol dari masing-masing ion garam dalam larutan tergantung pada nomor dari setiap ion dalam molekul garam.

6.5 Injeksi Khusus (Turco *et al.* 1994)

6.5.1 Suspensi

Suspensi untuk injeksi mengandung < 5% padatan obat dengan diameter partikel rata-rata dalam kisaran 5-10 μm . Karena adanya partikel dalam formulasi ini, suntikan ini lebih sulit untuk diproses dan disterilkan dari pada larutan untuk injeksi. Selama pembuatan suspensi untuk injeksi, komponen disiapkan dan disterilkan secara terpisah dan aseptik. Produk akhir ini tidak dapat disterilkan dengan filter, karena adanya partikel dalam formulasi. Serbuk yang digunakan dalam suspensi steril dapat disterilkan dengan gas, tetapi residu gas harus dihindari.

6.5.2 Injeksi Kering

Pada produk ini serbuk steril ditambahkan secara aseptik ke botol steril. Sebagai alternatif, larutan yang disaring dapat disterilkan dengan dibekukan dalam botol. Serbuk obat kering dilarutkan dengan pelarut steril sebelum digunakan.

6.5.3 Injeksi Non-Aqueous

Obat yang dilarut dalam pelarut air dapat diformulasikan dalam larutan menggunakan minyak sebagai pelarut. Beberapa minyak digunakan dalam formulasi ini, termasuk minyak arachis dan minyak wijen yang mudah dimetabolisme. Injeksi kental ini memberikan efek depo dengan pelepasan obat yang lambat dan diberikan dengan injeksi intramuskular.

DAFTAR PUSTAKA

- Collentro, W. V. (2010) *Pharmaceutical Water System Design, Operation, and Validation, Second Edition*. 2nd Edition. Edited by C. Press. Boca Raton. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.3109/9781420077834>.
- DeLuca PP, B.J. (1992) *Formulation of small volume parenterals*. In: *Avis K, Lieberman H, and Lachman L (eds.), Pharmaceutical dosage forms: parenteral medications*. New York: Marcel Dekker.
- Institute, B.S. (2004) *BS EN ISO 1135-1134: 2004*. London: British Standards Institution.
- Lachman, L., Lieberman, H.A. and Avis, K.E. (1992) *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications Volume 1*. 2nd.ed. Marcel Dekker.
- Michael K. Akers, Larrimore, D.G. (2002) *Parenteral Quality Control Sterility, Pyrogen, Particulate, and Package Integrity Testing*. 3rd Edition. CRC Press.
- Standards, I.B. (1989) *British Standard 2463, Part 2*. London: British Standards Institution.
- Turco, Salvatore J.; Turco, S. (1994) *Sterile Dosage Forms: Their Preparation and Clinical Application*. 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger.

BAB7

SEDIAAN PARENTERAL

REKONSTITUSI

Oleh Diah Wardani

7.1 Obat Suntik

Obat suntik adalah formulasi steril serta bebas pirogen yang dirancang guna dilakukan pemberian secara parenteral. Parenteral mengacu pada pemberian melalui suntikan, khususnya untuk sejumlah sediaan yang dilakukan pemberian dengan cara ini. Istilah ini bermula dari istilah Yunani "*para*" serta "*enteron*", yang mempunyai arti di luar usus kecil serta mengacu pada metode pemberian zat alternatif dibandingkan dengan rute oral. Pirogen adalah zat kimia yang berasal dari kontaminasi mikroba yang menyebabkan demam dan memicu reaksi demam pada individu yang menerima suntikan intravena.

Pemberian parenteral biasanya digunakan ketika tindakan obat yang cepat diperlukan, seperti dalam keadaan darurat, ketika pasien tidak kooperatif, tidak sadarkan diri, tidak dapat meminum obat oral, atau ketika pengobatan tidak efektif. menggunakan metode distribusi alternatif. Suntikan insulin seringkali dilakukan sendiri oleh individu.

Obat-obat bisa dilakukan penyuntikan kedalam hampir semua organ atau bagian tubuh yakni ruang cairan sendi (*intrasynovial*), cairan spinal (*intrathecal*), sendi (*intraarticular*), dalam keadaan gawat bahkan kedalam jantung (*intracardiac*), serta tulang punggung (*intraspinal*) kedalam arteri (*intraarterical*). Namun, yang relatif umum obat suntik dimaksudkan guna dimaksudkan kedalam vena (*intravena*), kedalam otot (*intramuscular*) atau dibawah kulit (*subkutan*).

7.1.1 Rute Intravena

Pemberian obat dengan cara intravena merupakan hal yang umum ditemui di rumah sakit walaupun tetap dijumpai bahaya-bahaya yang timbul pada penggunaan cara ini. Trombus dan embolus tetap timbul akibat jarum suntik dan kateter yang dimaksudkan secara intravena. Pemberian obat dengan cara intravena memberikan hasil kerja obat yang cepat karena penyerapan obat yang efisien dibandingkan dengan rute pemberian lainnya. Pemberian obat secara intravena dalam keadaan darurat merupakan strategi penyelamatan jiwa yang penting karena memungkinkan obat untuk langsung dimasukkan ke dalam aliran darah, sehingga menghasilkan efektivitas yang cepat. Namun, setelah obat dilakukan pemberian secara intravena, obat terkait tidak dapat diambil kembali, yang yakni kelemahan metode ini. Dalam kasus di mana reaksi buruk terjadi akibat suatu obat, obat tersebut tidak dapat segera dihilangkan dari peredaran tubuh, tidak seperti obat yang diminum secara oral yang dapat dikeluarkan dengan cara dimuntahkan.

Obat yang dilakukan pemberian melalui intravena biasanya musti dalam bentuk larutan air untuk mencegah pengendapan bila bercampur dengan darah. Kondisi tertentu dapat menyebabkan terbentuknya trombus, yang selanjutnya menghambat sirkulasi darah. Pada mulanya rute intravena digunakan untuk pemberian transfusi darah dan bermanfaat juga untuk rute pengambilan darah penderita untuk tes diagnostik dan untuk pengambilan darah dari donor.

7.1.2 Rute Intramuskular

Pemberian obat secara intramuskular memberikan hasil timbulnya efek obat yang lebih lambat dibandingkan dengan pemberian intravena, namun efeknya biasanya memiliki durasi yang lebih lama. Senyawa obat dapat diberikan secara intramuskular dalam larutan atau suspensi air atau minyak. Tingkat penyerapan berubah secara signifikan berdasarkan jenis persiapan yang dibutuhkan. Obat suntik dalam bentuk larutan biasanya diserap lebih cepat dibandingkan obat dalam suspensi, sedangkan obat dalam sediaan cair diserap lebih cepat dibandingkan obat dalam

sediaan berminyak. Pilihan sediaan tergantung pada karakteristik obat dan hasil terapi yang diharapkan. Suntikan intramuskular diberikan dengan cara menyuntikkannya ke otot rangka. Tempat suntikan harus ditempatkan jauh dari saraf atau pembuluh darah utama. Kerusakan yang disebabkan oleh suntikan intramuskular seringkali bergantung pada lokasi penyisipan jarum dan penempatan obat. Kerusakan tersebut meliputi kelumpuhan akibat cedera saraf, abses, kista, emboli, hematoma, pengelupasan kulit, dan pembentukan bekas luka.

7.1.3 Rute Subkutan

Metode subkutan digunakan untuk memberikan obat dalam dosis kecil. Obat ini diberikan secara subkutan di lengan, lengan bawah, paha, atau bokong. Ketika suntikan diberikan terus menerus, tempat suntikan biasanya bervariasi. Sebelum penyuntikan, penting untuk membersihkan tempat suntikan dengan cermat. Suntikan subkutan biasanya tidak melebihi 2 mL volumenya. Alat suntik yang umum digunakan adalah 2 mL dengan panjang jarum 5/8 atau 7/8 inci dengan ukuran berkisar antara ukuran 21-26, dengan yang paling umum adalah ukuran 25. Jika ada darah yang terlihat di semprit selama penyuntikan, carilah tempat alternatif untuk memberikan suntikan.

Obat-obatan yang memperparah atau larutan suspensi kental dapat menyebabkan luka yang menyakitkan, lecet, atau abses. Formulasi ini tidak boleh diberikan melalui injeksi subkutan.

7.2 Sediaan Parenteral

Sediaan parenteral adalah formulasi yang diberikan melalui suntikan ke dalam tubuh. Sediaan parenteral dibuat dengan cermat untuk mematuhi standar Farmakope, termasuk sterilitas, pirogen, materi partikel, dan polutan lainnya. Inhibitor pertumbuhan mikroba dapat dimasukkan bila diperlukan. Suntikan adalah zat yang dirancang untuk diberikan melalui jalur selain saluran pencernaan, dan dapat dicampur dengan larutan sebelum digunakan.

Kehati-hatian ekstra diperlukan saat memilih dan memasukkan komponen tambahan untuk resep yang melebihi 5 ml. Terapkan batasan berikut: Zat yang mengandung merkuri, kationik, dan zat aktif permukaan tidak boleh melebihi 0,01%; gugus klorbutanol, kresol, dan fenol tidak boleh melebihi 0,5%; sulfur dioksida atau kalium atau natrium sulfit, bisulfit, atau metabisulfit dalam jumlah yang setara tidak boleh melebihi 0,2%.

Bahan antimikroba harus ditambahkan ke suntikan multidosis untuk mencegah pertumbuhan mikroba, kecuali berlaku pengecualian sebagaimana diuraikan dalam tiap-tiap monografi, untuk bahan dengan radionuklida dengan waktu paruh fisik kurang dari 24 jam, atau jika zat aktifnya bersifat antimikroba. Bahan dipergunakan dalam konsentrasi tertentu guna menghambat pertumbuhan mikroba atau membasmi mikroorganisme dalam larutan injeksi.

Label harus mencantumkan nama sediaan, kandungan obat untuk sediaan cair, jumlah zat aktif untuk sediaan kering, kondisi penyimpanan, petunjuk penggunaan, tanggal kadaluarsa, nama serta alamat produsen, informasi pengemas atau distributor, nomor bets/lot, dan distribusi. nomor izin. Nomor batch/lot musti berisi rincian mengenai riwayat pengemasan, meliputi prosedur produksi, pengisian, sterilisasi, dan pelabelan.

Ketika monografi mencantumkan beberapa konsentrasi bahan aktif dalam obat suntik, setiap komponen diidentifikasi dengan nama umum, seperti Injeksi Dekstrosa (5%) Injeksi Dekstrosa 5% serta Injeksi Natrium Klorida (0,2%).

7.2.1 Sediaan Parenteral Rekonstitusi

Bentuk sediaan padat kering yang dimaksudkan untuk dilarutkan jadi larutan injeksi diberi label [Nama zat aktif] untuk injeksi. Uji non-destruktif dilakukan pada sediaan injeksi untuk memverifikasi kualitas dan kompatibilitasnya sebelum digunakan.

Pastikan kelarutan menyeluruh dan komposisi yang jelas dari sediaan kering steril seperti yang ditunjukkan pada label.

1. Sediaan padat larut seluruhnya tanpa meninggalkan sisa residu (zat tidak larut) yang terlihat.

2. Kejernihan larutan yang disiapkan harus sesuai dengan jumlah pengencer atau Air Murni yang setara dalam wadah yang sebanding dan dinilai menggunakan metode yang sama.

7.2.2 Pelarut dan Pembawa untuk Obat Suntik

Pelarut utama yang dipergunakan dalam produksi obat suntik dalam jumlah besar yakni Water for Injection, USP. Air dimurnikan menggunakan distilasi atau osmosis balik dan memenuhi kriteria Air Murni, USP, mengandung tidak lebih dari 1 mg per 100 mL Air untuk Injeksi, USP, dan harus bebas bahan tambahan. Meskipun demikian, air yang digunakan untuk injeksi obat tidak harus steril tetapi musti bebas pirogen. Air tersebut dimaksudkan guna memproduksi barang-barang suntik yang akan menjalani sterilisasi setelah produksi. Simpan air guna obat suntik dalam wadah tertutup rapat pada suhu di luar kisaran yang kondusif bagi pertumbuhan mikroba. Air obat suntik harus dipergunakan dalam waktu 24 jam setelah dikumpulkan. Bahan tersebut harus disimpan dalam wadah yang bebas pirogen dan steril. Wadah biasanya dibuat dari kaca atau memiliki lapisan kaca.

Air Steril untuk Injeksi, USP, yakni air steril yang dirancang khusus guna obat suntik, disediakan dalam botol dosis tunggal dengan ukuran tidak melebihi 1 liter. Air yang digunakan guna obat suntik harus bebas pirogen dan bebas dari bahan antibakteri atau bahan tambahan lainnya. Air tersebut mungkin memiliki total padatan yang lebih tinggi dibandingkan air untuk obat suntik karena sedimen dari lapisan kawat tangki terkikis selama proses sterilisasi.

Air ini dimaksudkan guna dipergunakan sebagai pelarut, pembawa, atau pengencer obat suntik yang telah disterilkan dan dikemas. Air ditambahkan secara steril ke dalam botol obat untuk membuat obat suntik yang dimaksudkan. Obat suntik bisa dibuat dari bubuk kering, misalnya. Siapkan Sodium Ampisilin Steril, USP dengan melakukan penambahan air steril secara aseptik ke dalam obat suntik.

Air Bakteriostatik untuk Injeksi, USP, yakni air steril yang digunakan guna obat suntik yang memiliki kandungan satu atau lebih zat antibakteri yang sesuai. Ditampung dalam spuit atau vial kosong dengan kapasitas maksimal 30 mL air. Label harus

mencantumkan nama dan proporsi senyawa antibakteri yang ada. Air ini berfungsi sebagai media steril dalam formulasi obat suntik dalam jumlah sedikit. Air hanya boleh diberikan secara intravena dalam jumlah sedikit karena senyawa antibakteri yang dikandungnya. Penggunaan parenteral dalam dosis tinggi dibatasi karena potensi peningkatan kadar agen antimikroba, yang dapat menyebabkan toksisitas. Jika volume pelarut yang dibutuhkan melebihi 5 mL. Air steril disarankan untuk menyuntikkan obat, bukan air bakteriostatik. Ketika menggunakan air bakteriostatik untuk injeksi, penting untuk mempertimbangkan kompatibilitas kimia bahan bakteriostatik dengan obat yang dilakukan pelarutan atau disuspensikan.

Injeksi Natrium Klorida, USP, yakni larutan natrium klorida steril dan isotonik yang dilarutkan dalam air guna obat-obatan suntik. Tidak memiliki senyawa antibakteri. Konsentrasi ion Na dan Cl dalam obat suntik adalah sekitar 154 miliekuivalen per liter. Larutan ini dapat berfungsi sebagai pembawa steril untuk membuat larutan obat atau suspensi untuk injeksi.

Injeksi Natrium Klorida, USP, yakni larutan natrium klorida steril dan isotonik dalam air guna obat suntik yang menghambat pertumbuhan bakteri. Produk harus mempunyai kandungan satu atau lebih zat antibakteri yang sesuai, yang harus dicantumkan pada label. Konsentrasi natrium klorida adalah 0,9% untuk membuat larutan isotonik. Berdasarkan alasan air bakteriostatik untuk injeksi yang disebutkan sebelumnya, disarankan agar larutan ini disimpan dalam wadah yang ukurannya tidak melebihi 30 mL. Saat menggunakan larutan ini sebagai pembawa, pastikan bahwa obat tersebut kompatibel dengan bahan pengawet saat ini dan dengan natrium klorida.

Ringer's Injection, USP, yakni larutan steril yang mengandung natrium klorida, kalium klorida, serta kalsium klorida yang dilarutkan dalam air guna obat-obatan suntik. Tingkat ketiga bahan kimia ini setara dengan yang ditemukan dalam larutan fisiologis. Larutan ini berfungsi sebagai pembawa obat lain atau dapat digunakan secara mandiri sebagai penambah elektrolit dan hidrasi. Injeksi Ringer Laktat, USP, memiliki komponen yang sama dengan larutan Ringer tetapi dalam jumlah yang bervariasi dan

mengandung natrium laktat. Obat suntik ini berfungsi sebagai penambah cairan dan elektrolit serta berperan sebagai alkalinizer sistemik.

Pembawa air umumnya digunakan untuk obat suntik, namun mungkin dihindari dalam formulasi karena kelarutan bahan obat yang buruk dalam air atau senyawa obat terhidrolisis dengan cepat. Jika kendala fisik dan kimia membatasi penggunaan bahan pembawa air, maka formulator sebaiknya mempertimbangkan untuk menggunakan bahan pembawa non-air.

Kendaraan yang dipilih harus tidak menyebabkan iritasi, tidak beracun, dengan dosis yang sesuai, dan tidak merangsang. Mirip dengan air, air juga tidak boleh memiliki efek farmakologis dan tidak memberikan pengaruh aktivitas obat. Selain itu, penting untuk menilai dan menetapkan sifat fisik dan kimia bahan pembawa atau pelarut untuk memastikan bahan tersebut memenuhi kriteria yang diperlukan sebelum digunakan. Pertimbangan utama meliputi stabilitas fisik dan kimia pelarut pada tingkat pH yang berbeda, viskositasnya untuk kemudahan injeksi, kemampuan mengalir pada rentang suhu yang luas, titik didih tinggi untuk sterilisasi, kompatibilitas dengan cairan tubuh, tekanan uap rendah untuk sterilisasi, dan kemurnian yang stabil untuk sterilisasi. pemurnian dan standardisasi yang mudah.

Setiap pelarut mempunyai keterbatasan, sehingga penting untuk mengevaluasi dengan cermat kelebihan dan kekurangan pelarut yang berbeda untuk memilih pelarut yang paling sesuai untuk suatu formulasi. Pelarut non-air yang dipergunakan dalam produk parenteral meliputi minyak nabati, polietilen glikol, gliserin, propilen glikol, etil oleat, alkohol, dimetilasetamida, serta isopropil miristat. Bahan pembawa alternatif yang tidak mengandung air dapat digunakan selama bahan tersebut aman, tidak mempengaruhi hasil terapeutik dari sediaan, dan tidak mengganggu penetapan kadar atau pengujian ketika dilakukan.

USP menetapkan batasan minyak nabati yang diizinkan dalam sediaan parenteral. Barang-barang farmasi yang dapat disuntikkan harus dijaga kejernihannya dan stabilitasnya ketika didinginkan hingga suhu 10°C selama penyimpanan di lemari es. Hindari penggunaan minyak mineral atau parafin dalam minyak

karena tidak diserap oleh jaringan tubuh. Kemampuan mengalir minyak nabati terutama ditentukan oleh proporsi asam lemak tak jenuh, seperti asam oleat, terhadap asam lemak jenuh, seperti asam stearat.

Agar minyak dapat digunakan sebagai obat suntik, harus memenuhi persyaratan nilai iodium dan nilai saponifikasi yang ditentukan.

Meskipun minyak nabati umumnya memiliki tingkat toksisitas yang rendah, orang-orang tertentu mungkin mengalami reaksi buruk terhadap minyak tertentu. Jika minyak nabati digunakan dalam produk parenteral, label harus secara jelas menunjukkan jenis minyak yang dipergunakan. Minyak yang umum dipergunakan antara lain minyak biji kapas, minyak jagung, minyak wijen, serta minyak kacang tanah. Minyak jarak dan minyak zaitun kadang-kadang digunakan.

Apoteker dapat membuat sediaan parenteral dengan melarutkan atau mensuspensikan komponen obat dalam pembawa berair atau tidak berair. Sangat penting untuk memberikan obat suntik berminyak melalui metode intramuskular.

Proses dispensing dan compounding sediaan parenteral rekonstitusi harus dilakukan dengan metode steril karena akan berpengaruh terhadap efek farmakologi dan stabilitas sediaan selama penyimpanan atau yang sering dikenal dengan *Beyond Used Date* (BUD), proses dispensing dan *coumpounding* sediaan parenteral ini jika tidak dilakukan dengan benar maka sterilitas sediaan perlu disanksikan.

DAFTAR PUSTAKA

- Howard C. Ansel. 2011. *Pengantar Betuk Sediaan Farmasi*. Jakarta: Universitas Indonesia (UI-Press).
- Kemenkes RI. 2014. *Farmakope Indonesia Edisi V tahun 2014*. Jakarta: Kemenkes RI.

BAB 8

SEDIAAN SEMISOLID STERIL

Oleh W. Widyastuti

Produk steril adalah bentuk sediaan bahan terapeutik yang bebas dari mikroorganisme yang dapat hidup. Pada dasarnya, ini termasuk sediaan parenteral, oftalmik, dan irigasi. Dari sejumlah sediaan tersebut, produk semipadat steril terbatas pada pemakaian secara topikal yang membutuhkan kondisi steril (khususnya pada sediaan untuk mata/oftalmik). Semua komponen dan proses yang terlibat dalam penyiapan produk steril harus dipilih dan dirancang untuk menghilangkan, sebisa mungkin, semua jenis kontaminasi, baik yang berasal dari fisik, kimia, atau mikrobiologis (Khar dkk, 2016). Di antara bentuk sediaan yang digunakan dalam pengobatan topikal pada penyakit mata adalah salep dan gel. Terapi sistemik juga dapat dilakukan, seperti penggunaan diuretik sebagai pengobatan tambahan glaukoma (Allen & Ansel, 2014).

Pengembangan formulasi produk steril lebih dari sekedar menentukan eksipien mana yang akan digunakan dengan bahan obat tertentu. Pengembangan produk steril memerlukan pertimbangan dan evaluasi kualitas kritis tertentu, terlepas dari rute pemberian atau jenis sediaan (Kolhe dkk, 2013). Penggunaan obat pada mata atau kantung konjungtiva mempengaruhi permukaan mata dan jaringan di bawahnya saat obat melakukan penetrasi. Rute utama masuknya obat ke mata adalah difusi sederhana melalui kornea. Untuk obat yang diabsorpsi buruk oleh kornea, konjungtiva dan sklera menyediakan jalur alternatif. Kornea adalah struktur tiga lapis dengan lapisan epitel lipofilik, lapisan stroma hidrofilik, dan lapisan endotel yang kurang lipofilik di bagian dalam. Penetrasi obat bergantung pada kemampuan obat untuk melintasi ketiga lapisan tersebut. Obat lipofilik lebih mampu melakukan penetrasi dibandingkan senyawa hidrofilik (Allen & Ansel, 2014). Sediaan mata diformulasikan dengan cara yang sama seperti larutan parenteral. Mata sangat sensitif terhadap iritasi; oleh karena itu,

formulasi harus diarahkan untuk meminimalkan iritasi (Khar dkk, 2016).

Sediaan yang akan diberikan pada mata, meskipun bukan parenteral, memiliki banyak karakteristik yang serupa, dan seringkali identik. Formulasi sediaan oftalmik yang stabil dan aktif secara terapeutik memerlukan kemurnian bahan yang tinggi serta bebas dari kontaminan kimia, fisik (partikel), dan mikroba. Sediaan ini biasanya memerlukan dapar untuk menstabilkan pH produk, bahan tambahan untuk menjadikannya isotonik atau mendekati isotonik, dan bahan penstabil seperti antioksidan untuk bahan tertentu. Salah satu karakteristik yang tidak terlalu penting untuk oftalmik adalah bebas dari pirogen karena pirogen tidak diserap secara sistemik dari mata, namun, sejauh pirogen menunjukkan proses dalam mikrobiologis, maka pirogen tersebut tidak boleh ada (Khar et al., 2016).

Salep mata adalah salep yang dioleskan pada mata. Perhatian khusus harus diberikan pada produksi salep mata. Formulasinya terbuat dari bahan yang disterilkan melalui proses aseptik yang ketat dan memenuhi persyaratan uji sterilitas. Apabila bahan tertentu yang digunakan dalam suatu produk obat tidak dapat disterilkan dengan metode normal, sediaan steril memperbolehkan penggunaan bahan yang memenuhi persyaratan pengujian sterilitas. Salep mata harus mengandung bahan atau campuran bahan yang sesuai untuk mencegah atau menghancurkan pertumbuhan mikroorganisme yang mungkin masuk secara tidak sengaja jika wadahnya dibuka saat digunakan. Ini bersifat bakteristatik kecuali dinyatakan lain dalam monografi atau formulasinya sendiri. Bahan obat yang terkandung dalam bahan dasar salep bisa berbentuk larutan atau bubuk halus (Kemenkes, 2000).

Salep mata harus bebas dari partikel kasar dan memenuhi persyaratan kebocoran dan partikel logam pada pengujian salep mata. Wadah salep mata harus steril bila diisi dan disegel. Saat digunakan pertama kali, wadah salep mata harus ditutup rapat untuk menjamin sterilitas. Basis salep yang dipilih haruslah yang tidak mengiritasi mata, memungkinkan obat berdifusi ke dalam cairan mata, dan mempertahankan aktivitas obat dalam jangka

waktu lama dalam kondisi penyimpanan yang sesuai. Vaseline sering digunakan sebagai bahan utama salep mata. Untuk obat yang larut dalam air, dapat digunakan basa salep yang mempunyai daya serap tinggi, basa yang mudah dicuci, dan basa yang larut dalam air. Basis salep tersebut memungkinkan dispersi bahan aktif yang larut dalam air lebih baik, tetapi tidak menyebabkan iritasi mata (Kemenkes, 2000).

Secara umum, penetrasi obat pada mata dibatasi oleh waktu tinggal yang singkat pada permukaan mata karena pelepasan yang cepat melalui robekan dan mekanisme alami lainnya, kecilnya luas permukaan kornea untuk penyerapan obat, dan resistensi alami kornea terhadap penetrasi obat dibandingkan dengan larutan oftalmik, salep dan gel oftalmik memberikan waktu tinggal lebih lama pada permukaan mata, meningkatkan durasi efek permukaan dan bioavailabilitas untuk penyerapan ke dalam jaringan mata. Salep dan gel mata terhapus dari mata dengan kecepatan 0,5% per menit, dibandingkan dengan larutan yang dapat terhapus hingga 16% volumenya per menit (Allen & Ansel, 2014).

Basis salep yang dipilih untuk salep mata tidak boleh mengiritasi mata dan harus memungkinkan zat obat berdifusi ke seluruh sekret yang membasahi mata. Basis salep yang digunakan untuk obat mata harus memiliki titik leleh yang mendekati suhu tubuh, untuk kenyamanan dan pelepasan obat. Paling sering, campuran vaselin putih dan vaselin cair (minyak mineral) digunakan sebagai bahan dasar salep mata yang diberi obat dan tidak diberi obat (pelumas). Terkadang bahan penyerap air seperti lanolin ditambahkan. Basis gel *polyethylene-glycol* (PEG) dan minyak mineral juga digunakan; bentuk ini memungkinkan air dan obat-obatan yang tidak larut dalam air tertahan di dalam basis. Bahan obat ditambahkan ke dasar salep baik sebagai larutan atau sebagai bubuk mikronisasi halus. Salep dibuat seragam dan halus dengan penggilingan halus (Allen & Ansel, 2014).

Menjadikan salep mata menjadi steril memerlukan teknik dan pengolahan khusus. Karena sejumlah alasan, sterilisasi akhir sediaan salep mata dengan metode standar mungkin menimbulkan masalah. Sterilisasi uap atau metode etilen oksida tidak efektif karena keduanya tidak mampu menembus dasar salep. Meskipun

sterilisasi panas kering dapat menembus dasar salep, panas tinggi yang diperlukan dapat menimbulkan ancaman terhadap stabilitas bahan obat dan menimbulkan kemungkinan pemisahan dasar salep dari komponen lainnya. Karena kesulitan ini, sterilisasi terminal umumnya tidak dilakukan. Sebaliknya, metode pemrosesan aseptik yang ketat diterapkan karena setiap komponen obat dan non-obat dibuat steril dan kemudian ditimbang secara aseptik dan dimasukkan ke dalam produk akhir yang memenuhi persyaratan sterilitas. Apabila diperlukan bahan pengawet antimikroba, di antaranya yang digunakan adalah kombinasi metilparaben (0,05%) dan propilparaben (0,01%), fenilmerkuri asetat (0,0008%), klorobutanol (0,5%), dan benzalkonium klorida (0,008%) (Allen & Ansel, 2014).

Uji partikel logam (USP) adalah pemeriksaan mikroskopis dari salep mata yang dicairkan dengan panas. Partikel logam yang terdeteksi dihitung dan diukur dengan disk mikrometer lensa mata yang dikalibrasi. Persyaratan dipenuhi jika jumlah total partikel berukuran 50 mm atau lebih dari sepuluh tabung produk tidak melebihi 50 dan jika tidak lebih dari satu tabung berisi lebih dari delapan partikel tersebut. USP mengarahkan bahwa salep mata harus dikemas dalam tabung salep yang dapat dilipat. Tabung ini memiliki ujung sempit memanjang untuk memudahkan pengaplikasian salep tipis ke mata (Allen & Ansel, 2014).

Pengolesan salep pada mata, tangan pasien atau perawat harus dicuci dan dikeringkan secara menyeluruh. Kemudian tube salep dipegang di antara ibu jari dan telunjuk dan ujungnya diletakkan di dekat kelopak mata tanpa menyentuhnya. Kepala pasien harus dimiringkan ke belakang, dan dengan jari telunjuk tangan yang berlawanan, kelopak mata bawah mata yang terkena harus ditarik perlahan ke bawah. Ujung tabung salep harus dipegang sedikit di atas bagian dalam kantung antara kelopak mata bawah dan bola mata. Tanpa menyentuh ujung mata, pita tipis salep, kira-kira 0,25 hingga 0,5 inci, harus ditempatkan di sepanjang bagian dalam kelopak mata bawah. Pasien harus menghadap ke bawah dan menutup mata secara perlahan selama beberapa detik. Kemudian sisa salep harus dibersihkan dari kelopak mata dan bulu mata dengan tisu bersih. Untuk memudahkan prosedur, pasien

dapat duduk di depan cermin dengan siku stabil atau meminta orang lain memberikan salep. Setelah digunakan, salep harus ditutup dengan cepat dan rapat (Allen & Ansel, 2014).

Tabel 8.1. Sediaan salep dan gel mata

Zat Aktif	Kadar dalam Sediaan	Efek Terapi
kloramfenikol	1%	antibiotika
deksametason natrium fosfat	0,05%	anti-inflamasi
gentamisin sulfat	0,3%	antibiotika
isoflurofat	0,025%	inhibitor kolinesterase
polimiksin-B sulfat dan basitrasin zink	tiap gram: polimiksin-B sulfat 10000 U dan basitrasin zink 500 U	antimikroba
polimiksin-B sulfat, basitrasin zink dan neomisin sulfat	tiap gram: polimiksin-B sulfat 10000 U, basitrasin zink 400 U dan neomisin sulfat 3,5 mg	antimikroba
sulfasetamid natrium	10% dan 30%	antibakteri
tobramisin	0,3%	antibiotika
vidarabin	3%	antivirus

Sumber: (Allen & Ansel, 2014)

Pasien harus diberi tahu bahwa penglihatan kabur akan terjadi saat salep menyebar ke seluruh mata dan tidak perlu khawatir. Jika salep hanya diberikan satu kali sehari, seringkali lebih baik diberikan pada waktu tidur, karena gangguan penglihatan tidak terlalu berarti. Penting untuk ditekankan kepada pasien bahwa produk mata jika ditangani dengan tidak benar dapat terkontaminasi oleh bakteri penyebab infeksi mata, yang dapat

menimbulkan konsekuensi serius. Oleh karena itu, segala upaya harus dilakukan untuk menghindari menyentuhnya ujung tabung ke mata, kelopak mata, ujung jari, atau permukaan lainnya, dan salep sebaiknya digunakan hanya oleh satu orang. Contoh salep dan gel mata disajikan pada Tabel 8.1 (Allen & Ansel, 2014).

Beberapa formula sediaan semipadat steril selain sediaan salep dan gel mata adalah (Niazi, 2020):

1. Gel Dinoproston Servikal Steril

R/ Dinoproston	0,2 mg
Koloid silikon dioksida	96,0 mg
Triasetin	1104,0 mg

Dinoproston merupakan bentuk prostaglandin E₂ yang terjadi secara alami (PGE-2). Cara penggunaan sediaan, keluarkan sebanyak 2,5 mL (± 3 g) ke dalam tabung untuk aplikasi endoserviks.

2. Salep Vaginal Vitamin C Steril

Salep steril mengandung 12,5% vitamin C. dalam satu *batch* diproduksi sebanyak 200 kg dengan cara berikut:

- Komponen berikut dicairkan dalam mesin salep (pelarut) pada suhu 80°C: Vaseline putih 43.750 g, setil stearyl alkohol 52.500 g, dan parafin sangat cair 78.750 g.
- Lelehan diaduk dan dihomogenisasi selama 20 menit dan pendinginan dimulai. Pelarut dimatikan pada suhu internal 35°C. Pada suhu internal 30°C, 25.000 g asam askorbat ditambahkan dan pelarut dibiarkan bekerja selama 15 menit.
- Campuran diaduk dingin dalam ruang hampa sebagian dan kemudian dimasukkan ke dalam wadah penyimpanan melalui homogenizer.

Farmakope Indonesia edisi VI mensyaratkan beberapa pengujian untuk sediaan salep mata, antara lain (Kemenkes, 2000):

1. Eksiipien (bahan tambahan) salep mata

Eksiipien yang sesuai dapat diformulasikan pada salep mata untuk menjaga dan meningkatkan stabilitas salep mata atau kegunaannya, selama dosisnya tidak berbahaya dan tidak mengganggu efek terapeutik atau respon terhadap

pengujian atau pengujian tertentu. Jangan menambahkan pewarna pada sediaan mata. Salep mata yang menggunakan wadah dosis ganda, yang digunakan berulang kali, tidak boleh mengandung eksipien yang dapat mencegah pertumbuhan mikroorganisme, apapun metode sterilisasinya, kecuali ditentukan dalam monografi yang relevan atau jika formulasinya bersifat bakteristatik. Eksipien ini digunakan dalam jumlah tertentu untuk mencegah atau membunuh pertumbuhan mikroorganisme pada salep mata. Saat menyiapkan salep secara aseptik, proses sterilisasi akhir dilakukan pada sediaan salep mata atau pada semua bahan. Salep mata yang dikemas dalam wadah dosis tunggal tidak memerlukan bahan eksipien yang bersifat antimikroba. Namun persyaratan pengujian sterilitas harus dipenuhi.

2. Wadah,
Wadah secara keseluruhan, termasuk tutup salep mata, harus bersentuhan langsung secara fisik atau kimia dengan formulasi selama penanganan, pengangkutan, penyimpanan, penjualan, atau penggunaan, sehingga persyaratan dalam kondisi yang berlaku atau kondisi yang lazim, tidak akan berubah setelahnya.
3. Partikel logam
Lakukan prosedur seperti sesuai dengan yang tercantum pada penetapan partikel logam dalam salep mata
4. Kebocoran
Tes dilakukan dengan menggunakan 10 tube salep mata, dengan segel khusus jika diperlukan. Usap bagian luar setiap tabung secara menyeluruh dengan kain penyerap dan biarkan kering. Letakkan tabung secara horizontal di atas kertas penyerap dalam oven dengan suhu $60^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ selama 8 jam. Tidak boleh ada kebocoran yang signifikan selama atau setelah tes selesai (lupakan bekas salep yang mungkin berasal dari luar lipatan tabung atau bagian berulir pada tutup tabung). Jika satu tube bocor, namun tidak beberapa tube. Ulangi tes dengan menggunakan 20 tube salep mata lagi. Pengujian dinyatakan lulus jika tidak ditemukan

kebocoran pada 10 tube tes pertama atau hanya terdeteksi 1 kebocoran dari 30 tube keseluruhan yang diuji.

Uji sterilitas untuk sediaan semisolid steril, menggunakan prosedur yang tercantum dalam Farmakope Indonesia edisi VI dimana pengujian sterilitas dilaksanakan pada kondisi aseptik. Untuk mencapai kondisi pengujian tersebut, lingkungan pengujian harus sama seperti saat melakukan pengujian sterilitas. Dilakukan tindakan untuk mencegah kontaminasi, dimana tidak boleh mempengaruhi mikroorganisme yang ada selama pengujian. Saat melakukan pengujian, kondisi lingkungan pengujian dimonitoring secara berkala melalui pengambilan sampel yang tepat dan pengendalian yang sesuai di area kerja. Media uji dapat dibuat dari media yang tersedia secara komersial atau media setara yang memenuhi persyaratan untuk pengujian pertumbuhan aerobik, anaerobik, dan jamur. Media yang digunakan untuk pengujian antara lain "media cair tioglikolat", digunakan untuk mendeteksi pertumbuhan bakteri anaerob serta aerob, dan "media *soybean-casein digest*" digunakan untuk pertumbuhan jamur dan bakteri aerob (Kemenkes, 2000).

Jumlah sediaan semisolid steril yang sesuai dengan jumlah wadah yang diproduksi. Untuk sediaan semipadat steril, bila dalam satu betas menghasilkan tidak lebih dari 200 tube, diambil sebanyak 2 tube. Apabila produksi lebih dari 200 tube, diambil sebanyak 10 tube. Isi wadah dikeluarkan, dan diambil sebanyak setara dengan 200 mg, untuk masing-masing pengujian, dimasukkan kedalam media uji yang sesuai. Jika isi tabung untuk setiap media tidak mencukupi, gunakan dua kali volume sampel. Pengujian dapat dilakukan dengan filtrasi membran atau dengan inokulasi langsung ke dalam media uji, dengan kontrol negatif yang sesuai untuk kedua metode (Kemenkes, 2000).

Filtrasi membran digunakan bila sampel atau sediaan mengandung air dan dapat disaring, bila sediaan mengandung alkohol atau minyak, atau bila sediaan dapat dicampur atau dilarutkan dalam pelarut air atau minyak (hanya jika pelarut tersebut tidak bersifat antibakteri) pada pengujian dalam kondisi seperti ini. Metode ini menggunakan filter membran dengan ukuran

pori 0,45 μm atau kurang, yang terbukti efektif dalam menahan mikroorganisme. Misalnya, filter selulosa nitrat digunakan untuk larutan yang mengandung air dan minyak atau larutan dengan kandungan alkohol rendah. Filter selulosa asetat digunakan untuk larutan dengan kandungan alkohol tinggi. Sediaan tertentu (antibiotik) mungkin memerlukan filter khusus yang sesuai. Cara pengujian sebagai berikut (Kemenkes, 2000):

1. Membran dengan diameter sekitar 50 mm digunakan untuk pengujian. Perangkat filter dan membran disterilkan menggunakan metode yang tepat. Membran dapat dipindahkan secara aseptik ke media atau diinkubasi setelah media dimasukkan ke dalam perangkat filter.
2. Jika diinginkan, salep berbahan dasar lemak dan/atau krim emulsi air dalam minyak dapat diencerkan menjadi 1% isopropil miristat dengan memanaskan pada suhu 40 – 44°C (larutan ini tidak memiliki efek antimikroba).
3. Diamkan hingga minyak menembus membran, kemudian saring dengan menggunakan tekanan atau penghisapan secara perlahan-lahan.
4. Cuci membran setidaknya tiga kali dengan penyaringan. Gunakan 100 ml larutan steril yang sesuai setiap kali pencucian, misalnya menggunakan Cairan A (pengenceran membran filter dan larutan pembilas). Hal ini mencakup jumlah pengemulsi yang sesuai serta uji kesesuaian metode. Misalnya polisorbat 80 P sebanyak 10 g per liter (Cairan K).
5. Membran atau beberapa membran dipindahkan ke dalam media, dan inkubasi pada suhu dan waktu yang sama.
6. Jika formulasi mempunyai sifat antimikroba, cuci membran sedikitnya tiga kali dan saring setiap kali sesuai pengenceran yang digunakan dalam uji kesesuaian metode. Setiap proses pembersihan tidak melebihi 5 kali 100 ml per membran (meskipun pengujian kesesuaian metode menunjukkan bahwa proses pembersihan tidak dapat sepenuhnya menghilangkan efek antimikroba).
7. Seluruh membran utuh dipindahkan ke dalam media atau dipotong secara aseptik menjadi dua bagian yang sama besar dan dipindahkan setiap bagian ke dalam dua media

yang sesuai. Volume yang digunakan sama untuk setiap media. Sebagai alternatif, media dapat dipindahkan ke alat penyaringan membran.

8. Media selanjutnya diinkubasiselama tidak kurang dari 14 hari.

Metode inokulasi langsung ke dalam media, kecuali ditentukan lain dalam monografi sediaan, serangkaian sediaan semipadat steril dimasukkan langsung ke dalam media sampai volume sediaan tidak lagi melebihi 10% volume media. Jika sediaan semipadat steril mempunyai aktivitas antibakteri, maka sediaan tersebut harus dilakukan pengujian dengan menetralkannya dengan bahan penetral yang sesuai atau mengencerkannya dengan media kultur dalam jumlah yang cukup. Jika formulasi dalam jumlah besar perlu digunakan, disarankan untuk menggunakan media yang lebih pekat dan encerkan secara serial. Jika diinginkan, media pekat dapat ditambahkan langsung ke sediaan di dalam wadah. Cara pengujian sebagai berikut (Kemenkes, 2000):

1. Pengemulsi yang digunakan disiapkan dengan cara mengencerkannya pada rasio 1:10 dengan pengencer steril yang sesuai seperti Cairan A.
2. Larutan yang telah diencerkan dipindahkan ke media bebas pengemulsi.
3. Media selanjutnya diinkubasi inokulasinya selama 14 hari.
4. Kultur yang terbentuk diamati beberapa kali selama masa inkubasi. Setiap dilakukan pengamatan, kocok perlahan kultur dalam larutan uji yang mengandung minyak setiap hari. Apabila menggunakan media cair tioglikolat untuk mendeteksi mikroorganisme anaerob, pengocokan tidak dilakukan atau larutan dicampur perlahan (menjaga kondisi anaerobik).

Pengamatan dan interpretasi hasil pengujian pada selang waktu tertentu dan pada akhir masa kultur, dimana pengamatan dilakukan secara visual terhadap adanya pertumbuhan mikroba pada media kultur. Jika media menjadi keruh karena zat uji dan ada atau tidaknya pertumbuhan mikroba tidak dapat ditentukan secara

visual, keluarkan media dalam jumlah tertentu (minimal 1 ml per tabung) ke media baru yang sama 14 hari setelah inkubasi. Kemudian diinkubasi dengan tabung tersebut selama minimal 4 hari. Formulasi semipadat steril memenuhi persyaratan sterilisasi tanpa adanya pertumbuhan mikroba. Apabila terbukti terjadi pertumbuhan mikroba, maka bahan uji tidak memenuhi persyaratan sterilitas kecuali dapat dibuktikan bahwa pengujian tersebut tidak sah karena alasan yang tidak berkaitan dengan bahan uji tersebut. Suatu tes dianggap tidak memenuhi syarat jika satu atau lebih kondisi berikut ini terpenuhi (Kemenkes, 2000):

1. Monitoring data mikroba dari fasilitas pengujian sterilitas menunjukkan kesalahan
2. Evaluasi cara kerja pengujian yang digunakan sewaktu melakukan pengujian menunjukkan kesalahan
3. Pertumbuhan mikroba terdeteksi pada kontrol negative
4. Setelah dilakukan identifikasi mikroorganisme yang diisolasi dari hasil pengujian, jika terdapat adanya pertumbuhan mikroba (beberapa mikroorganisme), hal ini dapat disebabkan oleh kesalahan pada bahan uji atau prosedur pengujian yang digunakan dalam pengujian sterilitas.

Apabila tes dinyatakan tidak valid, jalankan kembali tes tersebut dengan menggunakan jumlah materi yang sama dengan tes pertama. Jika tidak ada pertumbuhan mikroba yang terdeteksi pada pengujian ulang, sampel memenuhi persyaratan pengujian sterilitas. Jika pertumbuhan mikroba terdeteksi pada pengujian ulang, sampel tidak memenuhi persyaratan pengujian sterilitas (Kemenkes, 2000). Penentuan partikel logam pada salep mata yang beredar di Indonesia menggunakan metode yang dijelaskan dalam Farmakope Indonesia edisi VI. Tes ini bertujuan untuk membatasi jumlah dan ukuran partikel logam yang dapat digunakan dalam salep mata, prosedur yang dilakukan adalah (Kemenkes, 2000):

1. Keluarkan keseluruhan dari isi 10 tube salep mata dan tempatkan masing-masing dalam cawan petri 60 mm terpisah. Bagian bawahnya rata, transparan dan tanpa goresan.

2. Tutup cawan petri dan panaskan pada suhu 85 °C selama 2 jam, bila perlu naikkan suhunya sedikit, sampai salep larut seluruhnya.
3. Berhati-hatilah untuk tidak mengaduk massa yang meleleh dan biarkan mencapai suhu kamar dan mengeras.
4. Angkat tutupnya, balikkan cawan petri, letakkan di bawah mikroskop dengan perbesaran 30x dan mikrometer pengukur, lalu kalibrasi dengan perbesaran yang anda gunakan.
5. Selain sumber cahaya normal, arahkan perangkat penerangan dengan sudut 45° dari atas ke atas salep.
6. Amati partikel logam di seluruh dasar cawan petri.
7. Memvariasikan intensitas penerangan dari atas sehingga partikel logam dapat dikenali dari sifat pantulan cahayanya.
8. Hitung jumlah partikel logam yang lebih besar dari 50 μm di setiap dimensi

Persyaratan terpenuhi jika jumlah partikel dari 10 tube tidak melebihi 50 partikel dan setiap tabung mengandung tidak lebih dari 8 partikel. Apabila persyaratan belum terpenuhi, ulangi pengujian dengan menggunakan 20 tube lagi. Persyaratan terpenuhi jika setiap dimensi dari 30 tabung mengandung tidak lebih dari 150 partikel logam berukuran 50 μm atau lebih, dan tidak lebih dari 3 tabung berisi masing-masing 8 partikel.

DAFTAR PUSTAKA

- Allen, L. V. J., & Ansel, H. C. (2014). *Ansel's: Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery System*, tenth edition. Wolters Kluwer.
- Kemenkes, RI. (2000). Farmakope Indonesia edisi VI. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Khar, R.K., Vyas, S.P., Ahmad, F.J., & Jain, G.K. (2016). *Lachman/Lieberman's: The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, fourth edition. CBS Publishers & Distributors Pvt Ltd.
- Kolhe, P., Shah, M., & Rathore, N. (2013). *Sterile Product Development: Formulation, Process, Quality and Regulatory Considerations*. American Association of Pharmaceutical Scientists, Springer.
- Niazi, S. K. (2020). *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations, Third Edition, Volume Six: Sterile Products*, third Edition. CRC Press, Taylor & Francis Group.

BAB 9

SEDIAAN TETES STERIL

Oleh Muhammad Arif

9.1 Pendahuluan

Sterilisasi adalah proses yang dirancang untuk menciptakan keadaan steril. Steril merupakan suatu keadaan dimana suatu zat bebas dari mikroba baik yang patogen maupun yang tidak patogen baik dalam bentuk vegetatif maupun dalam bentuk spora (Darwis, 2006).

Tujuan proses sterilisasi adalah untuk menghancurkan semua mikroorganisme di dalam atau di atas permukaan suatu benda atau sediaan dan menandakan bahwa alat untuk sediaan tersebut bebas dari resiko untuk menyebabkan infeksi (Yuswita, 2014).

Terdapat tiga prinsip sterilisasi yang terlibat dalam proses sediaan steril adalah :

1. Untuk membuat sterilitas ke dalam sediaan
2. Untuk menunjukkan tingkat kemungkinan maksimum yang pasti dimana proses dan metode sterilisasi memiliki sterilisasi yang terpercaya terhadap semua unit dari batch sediaan.

Untuk memberikan jaminan yang lebih luas dan mendukung hasil dari uji sterilitas sediaan akhir.

Ada beberapa bentuk sediaan tetes steril yang umum digunakan, tergantung pada kebutuhan medisnya (Karuniawati *et al.*, 2021). Berikut adalah beberapa contohnya:

1. **Tetes Mata Steril:** Digunakan untuk meredakan iritasi pada mata, digunakan untuk membersihkan mata dari debu atau benda asing, atau untuk mengobati kondisi medis seperti infeksi pada mata.
2. **Tetes Telinga Steril:** Digunakan untuk membersihkan telinga dari kotoran atau untuk mengobati infeksi telinga. Tetes telinga

sering kali berisi bahan yang dapat melunakkan kotoran telinga sehingga kotoran telinga mudah dikeluarkan.

3. **Tetes Hidung Steril:** Biasanya berupa larutan garam yang digunakan untuk membersihkan hidung, digunakan untuk meredakan hidung tersumbat, atau untuk membantu dalam perawatan sinusitis.
4. **Tetes Mata dan Telinga Steril untuk Hewan:** Digunakan untuk membersihkan dan merawat mata atau telinga hewan peliharaan, seperti anjing atau kucing.

9.2 Sediaan Tetes Mata Steril

Tetes mata adalah jenis obat steril berbentuk larutan atau suspensi, sediaan tetes mata digunakan untuk mengatasi gangguan pada mata melalui pengaplikasian pada selaput lendir mata (Kemenkes, 2020).

Syarat-syarat yang harus dipenuhi untuk sediaan obat mata adalah :

1. Steril
Steril berarti bahwa produk tersebut telah diolah dan dikemas dalam kondisi steril sehingga aman digunakan untuk merawat bagian tubuh yang sensitif tanpa risiko kontaminasi mikroorganisme
2. Isotonis dengan air mata
Ketika suatu sediaan, seperti tetes mata, disebut isotonis dengan air mata, itu berarti bahwa sediaan tersebut memiliki konsentrasi garam dan mineral yang sama dengan air mata. Hal ini penting karena sediaan isotonis lebih cocok dan lebih baik diserap oleh mata tanpa menyebabkan iritasi atau ketidaknyamanan.
3. Bila mungkin isohidri
Isohidri adalah kondisi di mana air mata memiliki tekanan osmotik yang sama dengan cairan ekstraseluler (cairan di luar sel). Ini berarti bahwa air mata memiliki konsentrasi garam dan mineral yang sama dengan cairan di sekitarnya. Kondisi isohidri ini penting karena memastikan bahwa air mata dapat melindungi dan menjaga kesehatan mata dengan tepat,

- termasuk menjaga kelembaban dan keseimbangan kimia di permukaan mata.
4. Tetes mata berupa larutan harus jernih
Tetes mata berupa larutan harus jernih karena kejernihan adalah indikator penting dari keamanan dan kualitas sediaan tersebut. Larutan tetes mata yang jernih menunjukkan bahwa tidak ada partikel atau zat asing lainnya yang mengendap di dalamnya, sehingga mengurangi risiko iritasi atau infeksi saat digunakan. Selain itu, kejernihan larutan juga memastikan bahwa bahan aktif dan bahan tambahan dalam tetes mata terlarut dengan baik dan dapat bekerja efektif pada mata. Jika larutan tetes mata tampak keruh atau mengandung endapan, sebaiknya tidak digunakan karena dapat menyebabkan masalah kesehatan pada mata.
 5. Bebas partikel asing.
Penting untuk tetes mata tidak mengandung partikel asing karena hal tersebut dapat menyebabkan iritasi atau bahkan infeksi pada mata. Ketika menggunakan tetes mata, pastikan bahwa botol tetes mata dan larutannya bersih dan bebas dari partikel asing seperti debu, serpihan plastik, atau kotoran lainnya. Jika terdapat partikel asing di dalam larutan tetes mata, segera hentikan penggunaan dan konsultasikan dengan apoteker atau profesional kesehatan untuk mendapatkan penggantian yang aman dan berkualitas.

Tahapan pembuatan sediaan obat untuk mata melibatkan beberapa faktor yang perlu diperhatikan dengan cermat untuk memastikan keamanan, kualitas, dan efektivitasnya (Rosita and Sari, 2021). Beberapa faktor tersebut antara lain:

1. **Sterilitas:** Karena sediaan obat akan diberikan langsung ke dalam mata, sangat penting untuk memastikan bahwa sediaan tersebut steril dan bebas dari kontaminasi mikroba.
2. **pH:** Kebanyakan obat untuk mata harus memiliki pH yang cocok dengan mata manusia untuk menghindari iritasi atau kerusakan pada mata.
3. **Isotonisitas:** Sediaan obat untuk mata sebaiknya memiliki konsentrasi garam yang mirip dengan mata manusia untuk

menghindari iritasi. Besarnya tekanan osmotik tersebut adalah 0,65-0.8 M pa

4. **Keamanan:** Obat harus diproduksi dengan bahan-bahan yang aman dan tidak mengiritasi mata.
5. **Kemurnian:** Bahan-bahan yang digunakan harus murni dan tidak mengandung kontaminan yang dapat membahayakan mata.
6. **Kemampuan penetrasi:** Sediaan obat harus mampu menembus permukaan mata untuk mencapai bagian yang memerlukan pengobatan.
7. **Stabilitas:** Obat harus tetap stabil dalam sediaan tersebut selama periode penyimpanan yang disarankan.
8. **Kompatibilitas:** Bahan-bahan dalam sediaan obat harus kompatibel satu sama lain untuk menghindari terbentuknya endapan atau reaksi yang tidak diinginkan.
9. **Kemasan:** Kemasan harus sesuai dan memastikan sediaan obat tetap steril dan stabil selama penyimpanan dan penggunaan.

Dengan memperhatikan faktor-faktor di atas, pembuatan sediaan obat untuk mata dapat dilakukan dengan cermat untuk memastikan keberhasilan pengobatan dan keselamatan pada penggunaanya.

9.3 Sediaan Tetes Telinga Steril

Tetes telinga steril adalah sediaan yang digunakan untuk membersihkan telinga atau untuk mengobati masalah telinga seperti infeksi atau penumpukan kotoran. Sediaan ini biasanya berupa larutan yang disuntikkan ke dalam telinga dengan menggunakan pipet khusus yang terdapat pada kemasan (Kemenkes, 2020).

Proses pembuatan tetes telinga steril melibatkan beberapa langkah penting untuk memastikan produk akhir aman dan efektif (Rosita and Sari, 2021). Berikut adalah langkah-langkah umum dalam pembuatan tetes telinga steril:

1. **Persiapan Bahan Baku:** Bahan-bahan yang diperlukan untuk pembuatan tetes telinga, seperti bahan aktif dan bahan pengisi,

- harus dipersiapkan sesuai dengan resep atau formula yang ditentukan.
2. **Pencampuran:** Bahan-bahan yang telah dipersiapkan dicampur dengan teliti dalam proporsi yang benar untuk menghasilkan larutan atau suspensi yang homogen.
 3. **Sterilisasi:** Larutan atau suspensi yang telah dicampur harus disterilkan untuk menghilangkan bakteri, virus, dan mikroorganisme patogen lainnya. Sterilisasi dapat dilakukan dengan menggunakan panas, radiasi, atau bahan kimia sterilisasi lainnya.
 4. **Pengisian Ke dalam Wadah:** Setelah proses sterilisasi selesai, larutan atau suspensi yang telah steril diisi ke dalam wadah khusus yang telah disterilkan sebelumnya.
 5. **Penutupan dan Penyegelan:** Setelah diisi ke dalam wadah, tutup wadah dipasang dan disegel secara rapat untuk mencegah kontaminasi dari lingkungan luar.
 6. **Pemeriksaan Kualitas:** Setiap tahap proses pembuatan tetes telinga harus melalui pemeriksaan kualitas yang ketat untuk memastikan bahwa produk akhir memenuhi standar keamanan dan kualitas yang ditetapkan.
 7. **Pengemasan:** Setelah melewati pemeriksaan kualitas, tetes telinga siap dikemas dalam kemasan yang sesuai, lengkap dengan informasi dosis, petunjuk penggunaan, dan informasi lain yang diperlukan.
 8. **Penyimpanan:** Tetes telinga yang telah dikemas kemudian disimpan dalam kondisi yang sesuai, termasuk suhu dan kelembaban yang tepat, untuk menjaga kualitas dan keamanannya.

Proses pembuatan tetes telinga steril harus dilakukan dengan sangat hati-hati dan sesuai dengan standar sterilisasi yang berlaku untuk produk farmasi (Anief, 1997). Dengan mematuhi prosedur yang benar, produk tetes telinga yang dihasilkan dapat aman digunakan untuk perawatan telinga.

Untuk memastikan sediaan obat telinga steril aman dan efektif digunakan, beberapa syarat harus dipenuhi:

1. **Kemasan yang Tersegel:** Sediaan obat telinga harus dikemas dalam wadah yang tersegel secara rapat sebelum digunakan. Segel ini memastikan bahwa produk belum terbuka dan tidak terkontaminasi oleh bakteri atau kuman lainnya.
2. **Sterilitas Produk:** Proses produksi sediaan obat telinga harus memenuhi standar sterilisasi yang ditetapkan untuk produk kesehatan, sehingga produk yang dihasilkan aman digunakan pada area sensitif seperti telinga.
3. **Tidak Mengandung Bahan Berbahaya:** Sediaan obat telinga tidak boleh mengandung bahan berbahaya atau kontaminan yang dapat membahayakan kesehatan telinga.
4. **Kadaluwarsa yang Masih Lama:** Sediaan obat telinga harus masih dalam masa kadaluwarsa yang cukup panjang dan disimpan dengan benar untuk menjaga kualitas dan keamanannya.
5. **Tidak Mengandung Zat yang Menyebabkan Alergi:** Sediaan obat telinga tidak boleh mengandung zat yang dapat menyebabkan reaksi alergi atau iritasi pada telinga.
6. **Bersih dan Tidak Berdebu:** Sebelum menggunakan sediaan obat telinga, pastikan wadah dan area sekitarnya bersih dan bebas dari debu atau kotoran yang dapat mengkontaminasi produk.
7. **Petunjuk Penggunaan yang Jelas:** Sediaan obat telinga harus disertai dengan petunjuk penggunaan yang jelas dan mudah dipahami, termasuk dosis yang tepat dan cara penggunaan yang benar.

Penting untuk selalu memperhatikan syarat-syarat di atas saat memilih dan menggunakan sediaan obat telinga steril untuk memastikan kesehatan dan keamanan telinga Anda.

Adapun Langkah-langkah penggunaan tetes telinga steril dapat dilakukan sebagai berikut:

1. Bersihkan tangan dengan sabun dan air sebelum menggunakan tetes telinga.

2. Bersihkan luar telinga dengan kapas atau kain lembut untuk menghilangkan kotoran yang terlihat.
3. Kocok botol tetes telinga agar larutan tercampur dengan baik.
4. Letakkan kepala dengan posisi miring ke samping sehingga telinga yang akan diteteskan menghadap ke atas.
5. Tarik lembut daun telinga ke belakang dan ke atas untuk membuka saluran telinga.
6. Teteskan jumlah yang sesuai (sesuai dengan petunjuk pada kemasan atau resep dokter) ke dalam telinga yang menghadap ke atas.
7. Biarkan tetes telinga masuk ke dalam telinga dengan tetap mempertahankan posisi kepala miring selama beberapa menit.
8. Ulangi langkah-langkah di atas untuk telinga yang lain jika diperlukan.

9.4 Sediaan Tetes Hidung Steril

Tetes hidung steril adalah sediaan yang digunakan untuk membersihkan hidung, meredakan hidung tersumbat, atau membantu dalam perawatan kondisi seperti sinusitis. Sediaan ini harus diproses dengan cermat untuk memastikan kebersihan dan keamanannya (AMRIN, 2020).

Berikut adalah langkah-langkah umum dalam pembuatan tetes hidung steril (Anief, 1997):

1. **Persiapan Bahan Baku:** Bahan-bahan yang diperlukan untuk pembuatan tetes hidung, seperti larutan garam, bahan aktif lainnya, dan bahan pengisi, harus dipersiapkan sesuai dengan formula yang ditentukan.
2. **Pencampuran:** Bahan-bahan yang telah dipersiapkan dicampur dalam proporsi yang benar untuk membentuk larutan atau suspensi yang homogen.
3. **Sterilisasi:** Larutan atau suspensi yang telah dicampur harus disterilkan untuk menghilangkan bakteri, virus, dan mikroorganisme patogen lainnya. Sterilisasi dapat dilakukan dengan panas, radiasi, atau bahan kimia sterilisasi lainnya.

4. **Pengisian Ke dalam Wadah:** Larutan atau suspensi yang telah steril diisi ke dalam wadah khusus yang telah disterilkan sebelumnya.
5. **Penutupan dan Penyegelan:** Setelah diisi ke dalam wadah, tutup wadah dipasang dan disegel secara rapat untuk mencegah kontaminasi dari lingkungan luar.
6. **Pemeriksaan Kualitas:** Setiap tahap proses pembuatan tetes hidung harus melalui pemeriksaan kualitas yang ketat untuk memastikan produk akhir memenuhi standar keamanan dan kualitas yang ditetapkan.
7. **Pengemasan:** Tetes hidung yang telah diisi dan disegel kemudian dikemas dalam kemasan yang sesuai, lengkap dengan informasi dosis, petunjuk penggunaan, dan informasi lain yang diperlukan.
8. **Penyimpanan:** Tetes hidung yang telah dikemas harus disimpan dalam kondisi yang sesuai, termasuk suhu dan kelembaban yang tepat, untuk menjaga kualitas dan keamanannya.

Proses pembuatan tetes hidung steril harus dilakukan dengan sangat hati-hati dan sesuai dengan standar sterilisasi yang berlaku untuk produk farmasi. Dengan mematuhi prosedur yang benar, produk tetes hidung yang dihasilkan dapat aman digunakan untuk merawat hidung.

Berikut adalah cara umum penggunaan tetes hidung steril:

1. **Cuci Tangan:** Sebelum menggunakan tetes hidung, pastikan tangan Anda bersih. Cuci tangan dengan sabun dan air, lalu keringkan dengan handuk bersih.
2. **Persiapkan Botol:** Kocok botol tetes hidung dengan lembut untuk memastikan larutan tercampur dengan baik.
3. **Posisi Tubuh:** Berdiri atau duduk dengan kepala sedikit miring ke belakang. Anda juga bisa berbaring dengan kepala sedikit miring ke samping.
4. **Pemasukan Tetes:** Pegang botol tetes hidung dengan satu tangan dan gunakan tangan lainnya untuk memegang hidung yang tidak ditetaskan. Tarik perlahan ujung botol ke atas untuk mengisi pipet dengan larutan.

5. **Teteskan Larutan:** Letakkan ujung pipet ke lubang hidung yang akan diteteskan. Tekan perlahan bagian atas botol untuk meneteskan larutan ke dalam hidung. Jangan sentuh ujung pipet ke dalam hidung.
6. **Bernapas Melalui Mulut:** Setelah meneteskan larutan, bernapaslah melalui mulut untuk mendorong larutan masuk ke dalam hidung.
7. **Ulangi di Hidung Lain (Opsional):** Jika disarankan oleh dokter atau petunjuk penggunaan, ulangi langkah-langkah di atas untuk hidung yang lain.
8. **Bersihkan Pipet:** Setelah penggunaan, bersihkan ujung pipet dengan tisu bersih atau kain lembut untuk mencegah kontaminasi.
9. **Penyimpanan:** Simpan botol tetes hidung pada suhu dan kondisi penyimpanan yang sesuai sesuai petunjuk pada kemasan.

9.5 Tetes Mata Dan Telinga Steril Untuk Hewan

Tetes mata dan telinga steril untuk hewan digunakan untuk membersihkan dan merawat mata atau telinga hewan peliharaan, seperti anjing atau kucing. Proses pembuatan dan penggunaannya mirip dengan tetes mata dan telinga untuk manusia, namun formulasi dan dosisnya disesuaikan untuk hewan.

Langkah-langkah umum penggunaan tetes mata dan telinga steril untuk hewan adalah sebagai berikut:

1. Tetes Mata:

- a. Pegang hewan peliharaan dengan lembut dan stabilkan kepala hewan.
- b. Dengan satu tangan, tarik kelopak mata atas ke atas untuk membuka mata.
- c. Teteskan jumlah yang direkomendasikan tetes mata ke dalam kantung mata (conjunctival sac) tanpa menyentuh mata dengan ujung botol.
- d. Biarkan hewan menutup mata dan sebarkan larutan dengan menggerakkan mata.

2. Tetes Telinga:

- a. Pegang hewan dengan lembut dan stabilkan kepala.
- b. Bersihkan telinga luar dengan kapas atau kain lembut jika diperlukan.
- c. Tarik lembut daun telinga ke belakang dan ke atas untuk membuka saluran telinga.
- d. Teteskan jumlah yang direkomendasikan tetes telinga ke dalam telinga dan pijat lembut bagian luar telinga untuk mendistribusikan larutan.
- e. Biarkan hewan menggeleng-gelengkan kepala untuk membantu larutan menyebar ke dalam telinga.

Pastikan untuk mengikuti petunjuk penggunaan yang tertera pada kemasan atau yang diberikan oleh dokter hewan. Jika ada tanda-tanda iritasi atau reaksi negatif pada hewan setelah penggunaan, segera hentikan penggunaan dan konsultasikan dengan dokter hewan.

DAFTAR PUSTAKA

- AMRIN, S. (2020) 'PENYULUHAN PENGGUNAAN OBAT YANG BENAR DI JALAN M. SAID LOK BAHU, SAMARINDA', *Jurnal Pengabdiaan Masyarakat Kasih (JPMK)*, 1(2). doi: 10.52841/jpmk.v1i2.122.
- Anief, M. (Universitas G. M. (1997) *Ilmu Meracik Obat Teori dan Praktik, Ilmu Meracik Obat Teori dan Praktik*. doi: 10.1007/s12524-018-0789-8.
- Darwis, D. (2006) 'Sterilisasi produk Kesehatan (Health Care Products) Dengan Radiasi Berkas Elektron', *Pusat Pengembangan Teknologi Isotop dan Radiasi (PATIR-BATAN*.
- Karuniawati, H. *et al.* (2021) 'Pengaruh Sosialisasi DAGUSIBU Obat Tetes Mata Terhadap Peningkatan Pengetahuan Masyarakat Melalui Media Sosial Instagram', *Abdi Geomedisains*. doi: 10.23917/abdigeomedisains.v1i2.230.
- Kemenkes, R. (2020) *Farmakope Indonesia edisi VI, Departemen Kesehatan Republik Indonesia*.
- Rosita, M. E. and Sari, E. K. (2021) 'PENTINGNYA MASYARAKAT MENGETAHUI TENTANG PENGUNAAN OBAT SEDIAAN KHUSUS', *EDUKASI DAN PENGABDIAN MASYARAKAT*, 1(2). doi: 10.61179/epmas.v1i2.261.
- Yuswita, E. (2014) 'Optimasi Proses Termal untuk Membunuh *Clostridium botulinum*', *Jurnal Aplikasi Teknologi Pangan*, 3(3).

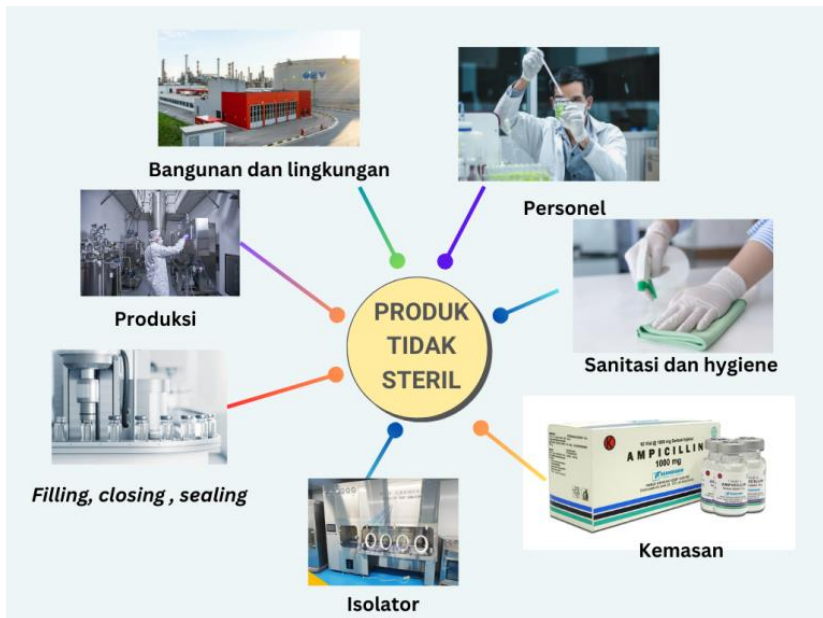
BAB 10

KETIDAKSTERILAN PRODUK

Oleh Ine Suharyani

10.1 Pendahuluan

Sterilitas merupakan faktor penting yang harus diperhatikan pada produksi sediaan steril. Produk yang tidak steril tidak dapat digunakan secara parenteral karena akan mengakibatkan infeksi dan efek samping yang merugikan.



Gambar 10.1. Penyebab ketidaksterilan produk

Sterilitas sediaan dinyatakan dengan tidak adanya mikroorganisme dalam sediaan tersebut. Ketidaksterilan produk berhubungan dengan adanya kontaminasi mikroorganisme dalam suatu produk steril. Kontaminasi ini dapat berasal dari bangunan dan lingkungan sekitar, personel, peralatan, prosedur, sampai dengan sampling untuk evaluasi sediaan (Groves, 1973; Akers,

Larrimore and Guazzo, 2002; BPOM RI, 2023). Prosedur pemeliharaan alat, sanitasi dan hygiene, kondisi sterilisasi, serta sikap karyawan merupakan hal penting yang mempengaruhi ketidaksterilan produk steril (Groves, 1973; BPOM RI, 2023).

10.2 Faktor-faktor penyebab ketidaksterilan produk

10.2.1 Bangunan dan lingkungan

Bangunan saja tidak cukup untuk dipertimbangkan ketika akan memproduksi suatu sediaan steril, faktor lokasi juga menentukan kualitas produk yang dihasilkan. Pemilihan lokasi sangat penting untuk menjamin bahwa produk yang dihasilkan steril. Di Indonesia, pemilihan lokasi industri sebaiknya memperhatikan faktor alam, karena beberapa bagian rawan banjir atau bencana alam lainnya, kemungkinan masuknya hewan ke dalam area industri. Pemisahan sarana produksi steril dari non-steril, pembagian area kritis/beresiko tinggi juga menjadi perhatian utama untuk menghindari kontaminasi. Pemeliharaan dan pemantauan setiap ruang dilaksanakan secara rutin dengan prosedur yang tervalidasi. Berikut adalah batas mikroorganisme yang disarankan pada pemantauan area bersih selama proses produksi (BPOM RI, 2023):

Tabel 10.1. Batas mikroba yang disarankan selama proses produksi

Kelas	Batas rata-rata cemaran mikroba			
	Sampel udara (cfu/m ³)	Cawan papar Ø=9 cm (cfu/4 jam)	Cawan kontak Ø=5,5 cm (cfu/plate)	Sarung tangan 5 jari (cfu/sarung tangan)
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Sumber : BPOM RI, 2023

Beberapa mikroba yang sering terdapat dalam ruangan bersih adalah bakteri gram positif *Micrococcus spp*, *Staphylococcus*

spp, *Corynebacterium spp*, *Bacillus spp*, *Aspergillus spp* dan *Penicillin spp*. Sementara itu beberapa fungi yang umumnya ditemukan di ruang bersih adalah *Aspergillus*, *Penicillium* dan *Trychophyton* (Sandle, 2011).

10.2.2 Teknologi isolator

Pemindahan bahan antar kelas ruangan merupakan salah satu sumber kontaminasi yang cukup tinggi. Isolator digunakan untuk mengurangi intervensi manusia yang dapat menyebabkan kontaminasi. Isolator dibuat untuk mempertahankan kualitas udara tetap baik. Bahan yang digunakan dalam teknologi isolator sebaiknya tahan terhadap tusukan dan kebocoran agar terhindar dari resiko kontaminasi (BPOM RI, 2023). Berikut contoh gambar isolator:



Gambar 10.2. Contoh isolator untuk uji sterilitas
(Sumber : https://id.made-in-china.com/co_pharma/)

10.2.3 Mesin pengisian, penutup dan penyegel

Mesin pengisi, peniup dan penyegel berada dalam satu rangkaian yang dilengkapi dengan air shower dengan efektifitas sama dengan kelas A. Hal-hal yang harus dipertimbangkan ketika menggunakan mesin ini adalah (Groves, 1973; BPOM RI, 2023):

1. Desain dan kualifikasi yang memenuhi syarat;
2. Validasi dan reproduktibilitas pembersihan dan validasi secara in-situ;
3. Lingkungan background tempat mesin ini diletakkan harus sesuai;
4. Perlu pelatihan operator dengan menitikberatkan pemeliharaan sterilitas baik sebelum, selama dan setelah proses produksi;
5. Intervensi zona kritis pada proses perakitan.

Tubing-tubing dan pompa-pompa yang rawan kontaminasi dibersihkan secara berkala dan divalidasi kebersihannya.

10.2.4 Prosedur produksi

Proses produksi sterilisasi akhir maupun aseptis harus mempertimbangkan kelas ruangan untuk tiap tahap produksi, kriteria bahan awal, bahan kemasan, maupun pengolahan serta metode sterilisasi yang digunakan agar sterilitas terjaga. Pada proses *freeze dry* beberapa bahan yang tidak tahan panas, akan menjadi tempat yang baik untuk beberapa bakteri mesofil aerob fakultatif, karena ketika pada keadaan kering, bakteri ini dapat bertahan pada kondisi anaerob (Sandle, 2011). Alur produksi penting untuk ditata dengan metode dan urutan yang benar, sehingga proses pemindahan bahan, produk antara, dan ruahan tidak menimbulkan kontaminasi (Jaworski, 2023).

10.2.5 Personel

Manusia merupakan faktor terbesar yang menentukan sterilitas sediaan, karena manusia bisa saja membawa kontaminan dari luar ke dalam area produksi. Jumlah gerakan, nafas, dan aktivitas manusia dapat menjadi sumber kontaminan yang akan menyebabkan ketidaksterilan produk (BPOM RI, 2023).



Gambar 10.3. Standar pakaian untuk ruang kelas A dan B
Sumber : (BPOM RI, 2023)

Pelatihan bagi personel yang bekerja di ruang steril maupun bagian lain yang terkait dengan produk steril penting untuk dilakukan agar semua personel yang terlibat memahami dan mematuhi cara kerja aseptik dan steril sehingga kontrol kontaminasi dari personel dilaksanakan secara maksimal (Jaworski, 2023). Rendahnya pengetahuan yang disebabkan oleh kurangnya program pelatihan terkait teknik detail dan cara bekerja dalam produksi sediaan steril dapat menyebabkan sterilitas produk tidak tercapai (Jaworski, 2023).

10.2.6 Desain prosedur dan peralatan pembersihan, sterilisasi dan sanitasi

Alat-alat yang digunakan dalam prosedur pembersihan merupakan faktor kritis yang menentukan kebersihan. Alat yang digunakan dipastikan mampu menghilangkan pengotor seperti debu, tanah ataupun partikel halus tak kasat mata. Bahan-bahan desinfeksi dipastikan efektif dalam membunuh mikroorganisme yang kemungkinan terdapat di ruang bersih. Prosedur pembersihan,

sterilisasi, dan sanitasi sudah divalidasi sehingga dapat menjamin tercapainya sterilitas yang memadai (Jaworski, 2023).

10.2.7 Air

Air yang digunakan sebagai bahan utama dalam produksi dipastikan bebas dari endotoksin dan eksotoksin, karena bahan ini dapat membahayakan manusia (Jaworski, 2023). *Aqua pro injeksi* (API) diproduksi secara destilasi atau metode lain yang menghasilkan kualitas yang sama. API diproduksi, disimpan dan didistribusikan dengan mensirkulasi API selama 24 jam penuh dengan konstan pada suhu minimal 70°C sehingga dapat mencegah pertumbuhan mikroba. Pipa-pipa berserta sambungannya sedapat mungkin tidak menghamat aliran air dan tidak menjadi tempat berkumpulnya mikroorganisme. Wadah-wadah yang digunakan untuk menyimpan, memproduksi, sirkulasi dan distribusi API harus bersih, steril, inert, tidak mengabsorbsi dan terlindung dari kontaminasi (BPOM RI, 2023).

10.2.8 Kemasan

Pengemas yang akan digunakan harus sesuai dengan tujuan penggunaan, kompatibel dan mampu melindungi sediaan di dalamnya (Curry *et al.*, 2010). Kegagalan dalam memenuhi standar ini akan menyebabkan kontaminasi sehingga menimbulkan masalah sebagai berikut:

1. Tidak melindungi sediaan di dalamnya, sehingga memungkinkan masuknya uap air ke dalam produk
2. Inkompatibilitas, menyebabkan hilangnya potensi dan keamanan obat
3. Tidak aman, karena masuknya mikroorganisme atau endotoksin ke dalam produk

Kontaminan dapat masuk ke dalam produk melalui berbagai cara, diantaranya bahan, bentuk dan desain kemasan yang kurang tepat, proses persiapan penutupan kemasan primer tidak tepat, migrasi bahan kemasan.

Sistem penutup

Penggunaan bahan karet/elastomer menjadi pilihan karena kemampuan menjaga sterilitas vial sehingga tidak ada celah untuk keluar masuknya uap air, udara dan yang lainnya. Butil dan halobutil dipilih karena kemampuannya menjaga sterilitas dalam waktu panjang dan mencegah difusi udara ke dalam produk. Namun bahan ini tidak dapat digunakan untuk multipel dose karena dapat menurunkan sifat fisik, seperti mekedapan yang berkurang serta fragmentasi. Polimer poliisopren alami maupun sintetik mampu menutup kedap udara dan resisten terhadap radiasi. Kedua bahan ini dapat dikombinasikan untuk mendapatkan karet penutup yang mampu menjaga sterilitas dan keamanan produk (Curry *et al.*, 2010).

Efek pencucian ulang dan sterilisasi kemasan

Penggunaan kemasan yang dapat disterilisasi ulang saat ini dihindari karena resiko pembersihan yang tidak sempurna sehingga menyebabkan ketidaksterilan produk. Ketika suatu bahan kemas, misalnya tutup karet disterilisasi dengan otoklaf, akan tersisa uap air yang justru mengkontaminasi produk. Oleh karena itu, industri farmasi umumnya lebih memilih menggunakan pengemas primer yang siap pakai untuk menghindari resiko kontaminasi serta menekan biaya produksi, karena biaya pembersihan dan sterilisasi ulang jauh lebih mahal dan membutuhkan waktu lebih lama dibandingkan dengan memakai bahan kemas steril yang siap pakai (Groves, 1973; Curry *et al.*, 2010).

10.3 Pengujian sterilitas produk

Pengujian sterilitas meliputi kontrol positif dan negatif yang digunakan dalam uji sterilitas, bakteri atau jamur yang dimungkinkan mengkontaminasi suatu produk, serta kontrol spesifik jika menggunakan teknik filtrasi membran (Akers, Larrimore and Guazzo, 2002).

Kontrol Positif

Kontrol positif diperlukan agar ketika uji sterilitas sebagai pembanding dengan sediaan uji. Hasil uji menjadi tidak steril jika dalam sediaan uji terdapat pertumbuhan mikroba yang sama

dengan kontrol positif pada waktu kurang dari 7 hari. Berikut ini adalah mikroorganisme sebagai kontrol positif pada uji sterilitas (Akers, Larrimore and Guazzo, 2002).

Tabel 10.2. Mikroorganisme yang direkomendasikan sebagai kontrol positif pada uji sterilitas

Media	Mikroorganisme uji	Suhu inkubasi (°C)	Kondisi
Tioglikolat cair	<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 6538) ^{a,b} <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 9027) ^{a,b} <i>Clostridium sporogenes</i> (ATCC 11437 ^a /19404 ^b)	32,5±2,5 ^{a,b}	Aerob ^{a,b}
Tioglikolat alternatif (untuk uji sterilitas dengan tabung lumen kecil)	<i>Clostridium sporogenes</i> (ATCC 11437) ^a	32,5±2,5 ^{a,b}	Anaerob ^a
Soybean-casein digest	<i>Bacillus subtilis</i> (ATCC 6633) ^{a,b} <i>Candida albicans</i> (ATCC 10231) ^{a,b} <i>Aspergillus niger</i> (ATCC 16404) ^{a,b}	22,5±2,5 ^a 32,5±2,5 ^b	Aerob ^{a,b}

Keterangan :)^a = USP,)^b = EP, ATCC = *American Type Culture Collection*

Sumber: (Akers, Larrimore and Guazzo, 2002)

Kontrol Negatif

Kontrol negatif hanya terdiri dari media yang digunakan tanpa adanya penambahan mikroorganisme kontrol positif ataupun produk yang diuji. Kontrol negatif dibuat untuk memastikan

sterilitas media yang digunakan dalam uji sterilitas. Jika dalam media tersebut terjadi pertumbuhan mikroorganisme, maka dipastikan bahwa media yang digunakan dalam uji sterilitas adalah tidak steril (Akers, Larrimore and Guazzo, 2002).

Uji Sterilitas

Hasil uji dikatakan negatif jika tidak terjadi pertumbuhan mikroorganisme. Kesimpulan ini diambil jika hasil uji dibandingkan dengan kontrol positif (Tabel 10.2). Jika sediaan mengandung bakteriostatik atau fungistatik, maka aktivitas mikroba akan terlihat lebih kecil atau tidak ada dibandingkan dengan kontrol positif, sehingga diperlukan tambahan prosedur untuk menginaktivasi bakteriostatik/fungistatik tersebut agar tidak mengaburkan hasil uji (Akers, Larrimore and Guazzo, 2002). Beberapa cara inaktivasi dapat dilihat pada tabel 10.3.

Tabel 10.3. Metode inaktivasi bakteriostatik/fungistatik pada uji sterilitas dengan metode *Direct Transfer* (DT)

Bahan	Metode inaktivasi
Senyawa merkuri - Fenilmerkuri nitrat (1:50.000) - Mertiolat (1:10.000)	10 mL FTM 10 mL FTM atau natrium tiosulfat 12%
Fenol	Adsorpsi dengan Darco 0,1% atau feri klorida 0,03% atau diencerkan dengan 0,5% fenol
Benzalkonium klorida	Lesitin dan polisorbitat 80
Sulfonamid	Asam p-aminobenzoat
Penisilin	Penisilinase
Sefalosporin	Sefalosporinase
Streptomisin	Sistein HCl 2% dalam media asam
Kresol	Encerkan 0,35% dalam 60 mL medium
Klorobutanol	Encerkan 0,5% dalam 40 mL

	medium
Barbiturat	Encerkan sampai 0,2% dalam media dengan pH sekitar 7,0
Aminoglikosida	Asetil Ko-A

Sumber: (Akers, Larrimore and Guazzo, 2002)

Validasi Uji Sterilitas

Prosedur uji sterilitas yang dilakukan harus divalidasi terlebih dahulu, untuk memastikan bahwa prosedur uji sterilitas yang dilakukan memenuhi syarat (BPOM RI, 2023).

10.4 Besar Sampel

Kemungkinan penerimaan hasil uji sterilitas suatu batch produk lebih dipengaruhi oleh besar sampel dibandingkan dengan besar batch (Akers, Larrimore and Guazzo, 2002). Contohnya, jika dalam 1 batch terdapat 0,1% yang terkontaminasi artinya dalam 1000 unit hanya 1 yang tidak steril/terkontaminasi. Tetapi jika sampel dinaikkan menjadi 10, 20 atau 50 unit dari besar batch yang sama, maka terjadi peningkatan tingkat kontaminasi.

Tabel 10.4. Kemungkinan penerimaan suatu batch dinyatakan steril jika besar kontaminasi 0,1%

Besar sampel	Besar batch		
	1000	2000	5000
10	0,99	0,99	0,99
20	0,98	0,98	0,98
50	0,95	0,95	0,95

Sumber: (Akers, Larrimore and Guazzo, 2002)

Jika diasumsikan hanya 1 unit dalam 1 batch (100.000 unit), maka unit yang tidak steril hanya 0,001%. Peluang 1 unit yang tidak steril diantara 20 sampel yang diambil secara acak dengan besar sampel 20 adalah 0,0002 atau 2 unit dalam 1.000.000 uji sterilitas (tabel 10.5).

Tabel 10.5. Kemungkinan ditemukannya minimal 1 unit tidak steril dengan besar sampel 20 pada uji sterilitas

Asumsi persentase unit tidak steril dalam 1 batch	Kemungkinan ditemukannya minimal 1 unit tidak steril
0,10	0,01980
0,05	0,00995
0,02	0,00399
0,01	0,00199
0,005	0,00100
0,002	0,00040
0,001	0,00020

Sumber: (Akers, Larrimore and Guazzo, 2002)

Persamaan matematik telah dibuat untuk menghitung probabilitas tingkat kontaminasi (Armitage, 1971). Jika m mikroorganisme dalam v mL sampel, maka probabilitas produk tidak steril adalah:

$P = e^{-mv}$ (1)

Keterangan :

P = probabilitas produk yang tidak steril

m = jumlah mikroorganisme per mL

v = volume sampel uji (mL)

Contoh 10.1

Pada suatu uji sterilitas ditemukan bahwa 10 mikroorganisme terdapat dalam 100 mL sampel uji. Jika besar sampel adalah 100 mL (20 wadah x 5 mL per wadah). Berapa probabilitas produk yang tidak steril atau terkontaminasi?

Penyelesaian:

$P = e^{-mv} = e^{-0,10 \times 100} = e^{-10} = 0,0000454$

∴ Probabilitas produk yang tidak steril adalah 454 dari 1 juta unit.

10.5 Kontaminasi mikrobiologi

Tidak ada media tunggal yang dapat menjadi media pertumbuhan bakteri, kapang, fungi dan ragi sekaligus. Media tioglikolat cair tidak dapat menjadi media pertumbuhan yang baik untuk bakteri aerob seperti *Bacillus subtilis*, tetapi media *tripticase soy broth* (TSB) lebih mendukung untuk pertumbuhan *B. Subtilis* dan *C. Sporogenes*. Sebaliknya, mikroorganisme genus *Clostridia* lebih memungkinkan untuk tumbuh pada media tioglikolat. Tetapi di sisi lain, media tioglikolat bersifat toksik terhadap genus ini, sehingga diberi tambahan sistein hidroklorida sebagai antioksidan (Akers, Larrimore and Guazzo, 2002).

Media TSB diinkubasi pada suhu 20-25°C untuk memberikan pertumbuhan bakteri fakultatif seperti *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Serratia marcescens*, *Flavobacterium*, dan beberapa ragi. Sementara itu, media tioglikolat cair diinkubasi pada suhu 30-35°C untuk mendeteksi bakteri mesofil. Kedua media ini tidak mengandung nutrisi untuk pertumbuhan bakteri obligat halofil, osmofil dan autotrof (Akers, Larrimore and Guazzo, 2002).

Pertumbuhan yang teramati pada pengamatan hasil uji sterilitas harus dipastikan bukan berasal dari media atau kontaminasi eksternal, tetapi betul-betul dari sampel uji. Untuk menangani ini diperlukan kontrol negatif sebagai pembanding, sehingga menghindari hasil positif palsu. Beberapa bakteri yang umumnya dapat menyebabkan hasil positif palsu dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 10.6. Bakteri penyebab positif palsu pada uji sterilitas

Tipe mikroorganisme	Sumber	Contoh
Kokus gram postifi	Manusia	<i>Staphylococcus</i> <i>Micrococcus</i> <i>Streptococcus</i>
Basil gram negatif	Air	<i>Pseudomonas</i>
Koliform	Feses	<i>Escherichia</i> <i>Enterobacter</i> <i>Citrobacter</i>
Basil gram positif	Kotoran, debu	<i>Basilus</i>

Tipe mikroorganisme	Sumber	Contoh
		<i>Clostridium</i> <i>Corynebacterium</i>
Kokus gram negatif	Bakteri patogen	<i>Neisseria</i>
kapang	Udara, debu	<i>Penicillium</i> <i>Aspergillus</i>
Ragi	Udara, kotoran	<i>Candida</i> <i>Rhodotorula</i> <i>Saccharomyces</i>

Sumber: (Akers, Larrimore and Guazzo, 2002)

Beberapa faktor yang dapat menyebabkan hasil positif palsu diantaranya :

1. Lingkungan

Udara dan permukaan yang mengkontaminasi dapat dihindari dengan melakukan monitoring sterilitas laminar air flow (LAF) dan area permukaan tempat bekerja.

2. Personil

Manusia sebagai pelaksana uji merupakan sumber kontaminan terbesar. Hal ini dapat disebabkan oleh teknik aseptik yang kurang tepat, kepatuhan terhadap prosedur kerja aseptik serta konsentrasi dalam bekerja.

3. Peralatan

Salah satu peralatan kritis yang mempengaruhi hasil uji sterilitas diantaranya membran filter yang tidak steril, gunting, dan peralatan lain yang digunakan selama uji.

10.6 Uji Sterilitas secara Robotik

Uji sterilitas dengan melibatkan manusia sebagai pelaksana begitu banyak menyebabkan positif palsu, selain itu faktor lingkungan dan peralatan juga tidak bisa dihindari sebagai penyebab kontaminasi, sehingga hasil uji sterilitas menjadi bias.

Beberapa perusahaan telah mengembangkan sistem robotik untuk uji sterilitas untuk menghindari hasil uji yang kurang akurat. Sebagai contoh, perusahaan farmasi Roche telah menggunakan sistem robotik ini lebih dari 4 tahun tanpa adanya hasil positif palsu.

Tetapi, sistem robotik ini tidak juga menimbulkan masalah baru. Sistem ini juga memerlukan biaya instalasi dan perawatan yang cukup mahal, agak lambat dalam pelaksanaan uji, kompleksitas dalam pemasangan, penggunaan dan pemeliharaan sistem. Setidaknya ada 5 faktor yang harus divalidasi ketika sistem robotik ini akan digunakan, yaitu:

1. Validasi prosedur terbaru, karena sistem ini akan terus diperbaharui tergantung dari perubahan dan perkembangan yang terjadi.
2. Validasi semua pekerjaan robotik, baik hardware maupun software.
3. Validasi LAF
4. Validasi jumlah partikel di area uji
5. Validasi sistem desinfeksi. Asam perasetat tidak dapat digunakan untuk desinfeksi robotik karena menyebabkan korosi, sehingga untuk desinfeksi hanya dapat digunakan ampfil, sporicidin atau hidrogen peroksida 3%.

DAFTAR PUSTAKA

- Akers, J., Larrimore, D. and Guazzo, D. (2002) *Parenteral Quality Control: Sterility, Pyrogen, Particulate, and Package Integrity Testing*. Third Edit. Marcel Dekker, Inc. doi: 10.1007/978-3-642-02391-0_12.
- Armitage, P. (1971) 'A note on the safety testing of vaccines', pp. 95–97.
- BPOM RI (2023) *Cara Pembuatan Obat yang Baik*. Badan Pengawas Obat dan Makanan RI.
- Curry, W. *et al.* (2010) 'Reducing the risk of contamination of sterile parenteral products via ready-to-use closure components', *AAPS PharmSciTech*, 11(4), pp. 1572–1579. doi: 10.1208/s12249-010-9531-8.
- Groves, M. J. (1973) 'Parenteral Products: The Preparation and Quality Control of Products for Injection', p. 25. Available at: <http://books.google.ie/books?id=Ho-2L7NALvEC&printsec=frontcover>.
- Jaworski, D. (2023) *In-process Microbial Control During Aseptic Processing (High-Risk)*. Available at: [https://www.pda.org/pda-letter-portal/home/full-article/in-process-microbial-control-during-aseptic-processing-\(high-risk\)](https://www.pda.org/pda-letter-portal/home/full-article/in-process-microbial-control-during-aseptic-processing-(high-risk)).
- Sandle, T. (2011) 'A review of cleanroom microflora: Types, trends, and patterns', *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 65(4), pp. 392–403. doi: 10.5731/pdajpst.2011.00765.

BAB 11

PENJAMINAN MUTU

Oleh Maria Dona Octavia

11.1 Pendahuluan

Penjaminan mutu atau *quality assurance* (QA) sangat penting dalam pembuatan produk steril yang harus sepenuhnya mengikuti secara ketat metode pembuatan dan prosedur yang ditetapkan dengan seksama dan tervalidasi. Pelaksanaan proses akhir atau pengujian produk jadi tidak dapat dijadikan sebagai satu-satunya andalan untuk menjamin sterilitas atau aspek mutu lain (Badan Pengawasan Obat dan Makanan, 2018).

Penjaminan mutu adalah metode manajemen yang didefinisikan sebagai “semua tindakan terencana dan sistematis yang diperlukan untuk memberikan keyakinan yang memadai bahwa suatu produk, layanan, atau hasil memenuhi persyaratan kualitas tertentu dan layak untuk digunakan”. Program Penjaminan mutu didefinisikan sebagai “jumlah total kegiatan yang bertujuan untuk mencapai standar yang disyaratkan” (Storey *et al.*, 2000). Penjaminan mutu yang efektif merupakan upaya untuk memberikan jaminan terhadap khasiat (*efficacy*), kualitas (*quality*) dan keamanan (*safety*) produk industri farmasi. Salah satu kunci penjaminan mutu adalah validasi (Ahir *et al.*, 2014). Validasi merupakan bagian integral dari penjaminan mutu, yang melibatkan studi sistematis terhadap sistem, fasilitas dan proses yang bertujuan untuk menentukan apakah mereka menjalankan fungsi yang dimaksudkan secara memadai dan konsisten seperti yang ditentukan. Proses yang tervalidasi adalah proses yang terbukti memberikan jaminan tingkat tinggi bahwa bets yang seragam akan diproduksi dan memenuhi spesifikasi yang dipersyaratkan dan telah disetujui secara resmi. Validasi itu sendiri tidak memperbaiki proses tetapi menegaskan bahwa proses telah dikembangkan dengan baik dan terkendali (Ahir *et al.*, 2014).

Validasi adalah cara untuk memastikan bahwa proses manufaktur secara konsisten mampu menghasilkan produk jadi dengan kualitas yang dipersyaratkan. Hal ini melibatkan penyediaan bukti dokumenter bahwa langkah-langkah penting dalam proses manufaktur konsisten dan dapat direproduksi. Proses manufaktur yang tervalidasi adalah proses yang telah terbukti melakukan apa yang dimaksudkan atau diharapkan dapat dilakukan (Food Drug Administration, 2021).

Validasi merupakan proses terdokumentasi yang membuktikan bahwa prosedur, proses, peralatan, material, aktivitas, atau sistem sesuai dengan kriteria yang telah ditetapkan dan konsisten (Badan Pengawasan Obat dan Makanan, 2018). Validasi juga menetapkan bukti terdokumentasi yang memberikan jaminan tingkat tinggi bahwa proses atau peralatan tertentu yang secara konsisten menghasilkan produk atau hasil yang memenuhi spesifikasi dan atribut kualitas yang telah ditentukan (World Health Organization, 2019). Tanpa validasi, suatu proses yang dipahami dengan baik dan, kendali kualitas produk yang diproduksi tidak dapat dijamin.

11.2 Tujuan dan Ruang Lingkup Penjaminan Mutu

11.2.1 Tujuan

Tujuan penjaminan mutu (Harpreet, 2013) antara lain sebagai berikut:

1. Secara konsisten menghasilkan produk yang sesuai dengan tujuan penggunaannya.
2. Membantu perbaikan dan peningkatan secara terus-menerus dan berkesinambungan melalui praktek terbaik dan inovasi.
3. Menjamin tidak akan adanya hal-hal yang tidak dikehendaki

11.2.2 Ruang Lingkup

Ruang Lingkup Validasi atau penjaminan mutu (Storey *et al.*, 2000; Ahir *et al.*, 2014)

1. Analitik
2. Pemeliharaan dan kalibrasi peralatan
3. Pengambilan sampel atau bahan baku

4. Utiliti proses
5. Fasilitas Laboratorium dan peralatan
6. Bahan pengemasan
7. Proses manufaktur dan desain produk
8. Operator
9. Pengendalian Mutu Analitik
10. Elemen praktik yang baik

Validasi penting dilakukan adalah untuk (Ahir *et al.*, 2014):

1. Jaminan kualitas
2. Terikat waktu
3. Optimalisasi proses
4. Pengurangan biaya kualitas
5. Mengatasi kegagalan *batch* minimal, peningkatan efisiensi, dan produktivitas
6. Mengurangi penolakan dan peningkatan keluaran
7. Mengurangi keluhan tentang kegagalan terkait proses
8. Mengurangi pengujian dalam proses dan tahap akhir sediaan
9. Penyediaan peralatan baru yang lebih cepat dan andal
10. Pengembangan dan peningkatan formula pada skala yang lebih mudah
11. Perawatan peralatan yang lebih mudah
12. Meningkatkan kesadaran karyawan terhadap proses
13. Otomatisasi yang lebih cepat
14. Peraturan pemerintah (Kepatuhan terhadap persyaratan validasi diperlukan untuk mendapatkan persetujuan untuk memproduksi dan memperkenalkan produk baru)

11.3 Perencanaan Validasi

Semua kegiatan validasi harus direncanakan. Elemen kunci dari program validasi harus didefinisikan dengan jelas dan didokumentasikan dalam rencana induk validasi atau dokumen serupa. Rencana induk validasi harus berupa dokumen ringkasan yang singkat, padat dan jelas, harus memuat data sekurang-kurangnya seperti kebijakan validasi, struktur organisasi kegiatan validasi, ringkasan fasilitas, sistem, peralatan dan proses yang akan

divalidasi, format dokumentasi yaitu format yang akan digunakan untuk protokol dan laporan, perencanaan dan penjadwalan, ubah kendali, referensi ke dokumen yang ada, dalam kasus proyek besar, mungkin perlu membuat rencana induk validasi terpisah (Ahir *et al.*, 2014)

11.4 Pengaturan Validasi

Untuk menetapkan atribut yang diinginkan. Atribut-atribut tersebut meliputi sifat fisik dan kimia. Dalam kasus parenteral, atribut yang diinginkan harus mencakup stabilitas, tidak adanya pirogen, dan bebas dari partikel yang terlihat. Spesifikasi penerimaan untuk produk harus ditetapkan untuk mencapai keseragaman dan konsistensi atribut produk yang diinginkan, dan spesifikasi tersebut harus diperoleh dari pengujian dan tantangan sistem berdasarkan statistik yang baik selama pengembangan awal dan tahap produksi dan berlanjut hingga produksi rutin berikutnya (Ahir *et al.*, 2014).

Proses dan peralatan harus dipilih untuk mencapai spesifikasi produk. Misalnya desain suatu formula, maka semua orang di bidang produksi dan penjaminan mutu terlibat. Prosesnya harus didefinisikan dengan sangat spesifik dan setiap langkah proses harus diuji untuk menentukan kecukupannya. Aspek-aspek ini penting untuk menjamin produk memiliki kualitas, kemurnian, dan kinerja yang seragam (Ahir *et al.*, 2014).

11.5 Keuntungan Validasi

Empat Keuntungan Utama Validasi (Ahir *et al.*, 2014)

1. Jaminan Mutu.

Validasi merupakan perluasan dari konsep penjaminan mutu karena pengendalian yang ketat terhadap proses diperlukan untuk menjamin mutu produk dan tidak mungkin mengendalikan suatu proses dengan baik tanpa pengetahuan menyeluruh tentang proses tersebut. Kemampuan proses tersebut tanpa proses yang tervalidasi dan terkontrol, mustahil menghasilkan produk berkualitas secara konsisten. Pengujian produk akhir, tanpa adanya validasi, hanya memberikan sedikit

- jaminan kualitas karena berbagai alasan, diantaranya adalah ukuran sampel sangat terbatas, terbatasnya jumlah pengujian yang dilakukan pada suatu sampel.
2. Optimalisasi proses.
Optimalisasi suatu proses untuk efisiensi maksimum, dengan tetap menjaga standar kualitas, merupakan konsekuensi dari validasi. Arti harafiah dari kata mengoptimalkan adalah “Membuat seefektif, sesempurna atau bermanfaat”. Optimalisasi fasilitas, peralatan, sistem, dan proses menghasilkan produk yang memenuhi persyaratan kualitas dengan biaya terendah
 3. Pengurangan Biaya Kualitas.
Biaya kualitas dibagi menjadi empat kategori yaitu; biaya pencegahan, biaya penilaian, biaya kegagalan internal, biaya kegagalan eksternal. Misalnya pada biaya kegagalan internal, setiap proses yang divalidasi dan dikendalikan akan menghasilkan lebih sedikit kegagalan internal seperti lebih sedikit penolakan, pengerjaan ulang, tes ulang dan pemeriksaan ulang. Validasi proses memungkinkan pekerjaan dilakukan dengan benar pada kali pertama. Selain itu, proses yang dipelajari dan dikendalikan secara ilmiah membuat produk cacat tidak mungkin dikirim ke pasar sehingga tidak ada penarikan atau keluhan pasar.
 4. Keamanan.
Validasi juga dapat meningkatkan keselamatan pengoperasian. Misalnya alat pengukur yang digunakan pada peralatan yang dirancang untuk beroperasi pada suhu dan tekanan tertentu harus dapat diandalkan dan harus dikalibrasi.

11.6 Metode Validasi

11.6.1 Validasi Prospektif

Didefinisikan sebagai bukti terdokumentasi yang mapan bahwa suatu sistem melakukan apa yang seharusnya dilakukan berdasarkan protokol yang telah direncanakan sebelumnya. Validasi ini biasanya dilakukan sebelum pendistribusian baik

produk baru maupun produk yang dibuat dengan proses manufaktur yang direvisi. Dalam validasi prospektif, protokol validasi dijalankan sebelum proses digunakan secara komersial. Selama fase pengembangan produk, proses produksi harus dikategorikan ke dalam langkah-langkah individual. Setiap Langkah harus dievaluasi berdasarkan pengalaman atau pertimbangan teoritis untuk menentukan parameter penting yang dapat mempengaruhi kualitas produk jadi. Serangkaian percobaan harus dirancang untuk menentukan kekritisan faktor-faktor ini (Badan pengawasan Obat dan Makanan, 2018; Ahir *et al.*, 2014).

Setiap percobaan harus direncanakan dan didokumentasikan secara lengkap dalam protokol resmi. Semua peralatan, lingkungan produksi dan metode pengujian analitis yang akan digunakan harus telah divalidasi sepenuhnya. Dokumen *batch* induk hanya dapat disiapkan setelah parameter kritis proses telah diidentifikasi dan pengaturan mesin, spesifikasi komponen, dan kondisi lingkungan telah ditentukan (Badan pengawasan Obat dan Makanan, 2018; Ahir *et al.*, 2014) Validasi prospektif harus mencakup pada hal berikut (Badan pengawasan Obat dan Makanan, 2018; Ahir *et al.*, 2014):

1. Penjelasan singkat tentang proses tersebut
2. Ringkasan langkah-langkah pemrosesan penting yang harus diselidiki.
3. Daftar peralatan/fasilitas yang akan digunakan (termasuk peralatan pengukuran, pemantauan/ pencatatan) beserta status kalibrasinya.
4. Spesifikasi produk jadi untuk dirilis.
5. Daftar metode analisis, jika sesuai.
6. Usulan pengendalian dalam proses dengan kriteria penerimaan.
7. Pengujian tambahan harus dilakukan, dengan kriteria penerimaan dan validasi analitis, jika diperlukan.
8. Rencana pengambilan sampel.
9. Metode untuk mencatat dan mengevaluasi hasil
10. Fungsi dan tanggung jawab.
11. Jadwal yang diusulkan

11.6.2 Validasi *Concurrent*

Validasi ini melibatkan pemantauan dalam proses terhadap langkah-langkah pemrosesan penting dan pengujian produk. Hal ini membantu menghasilkan dan mendokumentasikan bukti yang menunjukkan bahwa proses produksi berada dalam keadaan terkendali. Dalam keadaan luar biasa, mungkin diperbolehkan untuk tidak menyelesaikan program validasi sebelum produksi rutin dimulai. Keputusan untuk melakukan validasi bersamaan harus dibenarkan, didokumentasikan dan disetujui oleh personel yang berwenang. Persyaratan dokumentasi untuk validasi bersamaan sama dengan yang ditentukan untuk validasi prospektif (Badan pengawasan Obat dan Makanan, 2018; Ahir *et al.*, 2014).

11.6.3 Validasi Retrospektif

Hal ini didefinisikan sebagai bukti terdokumentasi yang mapan bahwa suatu sistem melakukan apa yang seharusnya dilakukan dalam peninjauan dan analisis informasi. Hal ini dicapai dengan meninjau pengujian manufaktur historis data untuk membuktikan bahwa prosesnya selalu berjalan kontrol. Jenis validasi suatu proses untuk suatu produk yang sudah didistribusikan. Validasi retrospektif hanya dapat diterima untuk proses yang sudah mapan dan tidak sesuai jika terdapat perubahan baru-baru ini dalam komposisi produk, prosedur operasi, atau peralatan. Sumber data untuk validasi ini harus mencakup pada catatan pemrosesan *batch* dan pengemasan, diagram kendali proses, buku catatan pemeliharaan, catatan pergantian personel, studi kemampuan proses, data produk jadi, dan hasil stabilitas penyimpanan. *Batch* yang dipilih untuk validasi retrospektif harus mewakili seluruh *batch* yang dibuat selama periode peninjauan, termasuk *batch* yang gagal memenuhi spesifikasi, dan harus cukup jumlahnya untuk menunjukkan konsistensi proses. Pengujian tambahan terhadap sampel yang disimpan mungkin diperlukan untuk memperoleh jumlah atau jenis data yang diperlukan untuk memvalidasi proses secara retrospektif (Badan pengawasan Obat dan Makanan, 2018; Ahir *et al.*, 2014).

Data validasi retrospektif, umumnya diperoleh dari sepuluh hingga tiga puluh *batch* berturut-turut harus diperiksa untuk mengakses konsistensi proses, namun *batch* yang lebih sedikit dapat diperiksa jika dibenarkan. Beberapa elemen penting untuk validasi retrospektif yaitu *batch* diproduksi untuk jangka waktu tertentu (minimal 10 *batch* terakhir berturut-turut). Jumlah lot yang dirilis per tahun seperti ukuran *batch*/ kekuatan/ produsen/ tahun/ periode, dokumen manufaktur/pengemasan, spesifikasi bahan aktif/produk jadi, daftar penyimpangan proses, tindakan perbaikan dan perubahan dokumen manufaktur, data untuk pengujian stabilitas untuk beberapa *batch* (Badan pengawasan Obat dan Makanan, 2018; Ahir *et al*, 2014).

11.6.4 Revalidation

Validasi ulang memberikan bukti bahwa perubahan dalam suatu proses dan/atau lingkungan proses yang dilakukan tidak berdampak buruk pada karakteristik proses dan kualitas produk. Persyaratan dokumentasi sama dengan validasi awal proses. Fasilitas, sistem, peralatan dan proses, termasuk pembersihan, harus dievaluasi secara berkala untuk memastikan bahwa fasilitas tersebut tetap valid. Jika tidak ada perubahan signifikan yang dilakukan terhadap status tervalidasi, peninjauan dengan bukti bahwa fasilitas, sistem, peralatan, dan proses memenuhi persyaratan yang ditentukan akan memenuhi kebutuhan validasi ulang. Validasi ulang menjadi perlu dalam situasi tertentu. Beberapa perubahan yang memerlukan validasi adalah sebagai berikut (Badan pengawasan Obat dan Makanan, 2018; Ahir *et al*, 2014):

1. Perubahan bahan baku (sifat fisik seperti kepadatan, viskositas, distribusi ukuran partikel dan kelembaban yang dapat mempengaruhi proses atau produk).
2. Perubahan sumber bahan baku zat aktif.
3. Perubahan bahan pengemas (wadah primer/sistem penutup)
4. Perubahan dalam proses (misalnya, waktu pencampuran, suhu pengeringan dan ukuran *batch*)
5. Perubahan peralatan (misalnya penambahan sistem deteksi otomatis).

6. Perubahan peralatan.
7. Perubahan pada pabrik/fasilitas.

11.7 Tahapan Proses Validasi

Validasi Proses didefinisikan sebagai pengumpulan dan evaluasi data, mulai dari tahap desain proses hingga produksi komersial, yang menetapkan bukti ilmiah bahwa suatu proses mampu menghasilkan produk berkualitas secara konsisten. Validasi Proses melibatkan serangkaian aktivitas yang terjadi selama siklus hidup produk dan proses. Kegiatan yang berkaitan dengan studi validasi dapat diklasifikasikan menjadi tiga tahap (Ahir *et al.*, 2014):

11.7.1 Tahap 1- Desain proses

Berfokus pada semua kegiatan yang berkaitan dengan penelitian dan pengembangan produk, formulasi, studi *batch* percontohan, transfer teknologi ke *batch* skala komersial, menetapkan kondisi stabilitas, penyimpanan dan penanganan bentuk sediaan dalam proses dan jadi, kualifikasi peralatan, instalasi kualifikasi, dokumen induk produksi, kualifikasi operasional, kemampuan proses. Tahap ini merupakan tahapan penetapan strategi pengendalian proses dilakukan dengan menggunakan akumulasi pengetahuan dan pemahaman proses (Ahir *et al.*, 2014).

11.7.2 Tahap 2 – Kualifikasi Proses

Pada tahap ini, desain proses dievaluasi untuk menentukan apakah proses mampu direproduksi secara komersial. Hal ini menegaskan bahwa semua batasan Parameter Proses Kritis yang ditetapkan adalah valid dan bahwa produk yang memuaskan dapat diproduksi bahkan dalam kondisi “kasus terburuk”. Prosedur yang sesuai harus diikuti pada tahap ini dan keberhasilan penyelesaian tahap ini diperlukan sebelum produk didistribusikan secara komersial (Ahir *et al.*, 2014).

Ada dua aspek Kualifikasi Proses yaitu desain fasilitas dan kualifikasi peralatan dan utilitas serta kualifikasi kinerja proses.

11.7.3 Tahap 3 – Proses Verifikasi Lanjutan

Jaminan berkelanjutan diperoleh selama produksi rutin bahwa proses tetap terkendali. Tahap pemeliharaan validasi memerlukan peninjauan berkala terhadap semua dokumen terkait proses, termasuk laporan audit validasi untuk memastikan bahwa tidak ada perubahan, penyimpangan, kegagalan, modifikasi pada proses produksi, dan bahwa semua standar operasional prosedur telah diikuti, termasuk prosedur pengendalian perubahan. Program validasi yang sukses bergantung pada pengetahuan dan pemahaman serta pendekatan untuk mengendalikan proses manufaktur. Hal ini mencakup sumber variasi, batasan deteksi variasi, dan atribut yang rentan terhadap variasi (Ahir *et al.*, 2014).

11.8 Persyaratan Validasi sediaan steril

Persyaratan utama yang penting dalam produksi produk sediaan steril yang berkualitas dijelaskan di bawah ini (Kastango & Douglass 2015; ASHP, 2000):

1. Semua studi harus dilakukan sesuai dengan protokol yang terperinci dan telah ditetapkan, yang sesuai dengan persyaratan formal.
2. Personil harus mampu dan memenuhi syarat harus terlatih, berkualifikasi serta kompeten untuk melaksanakan tugasnya.
3. Bahan-bahan yang digunakan dalam peracikan harus sesuai dengan identitas, kualitas, dan kemurnian.
4. Proses manufaktur divalidasi untuk memastikan prosedur tersebut digunakan secara konsisten dan menghasilkan kualitas hasil akhir yang diharapkan.
5. Semua data yang dihasilkan selama studi harus ditinjau secara formal dan disertifikasi untuk dievaluasi berdasarkan kriteria yang telah ditentukan sebelumnya.
6. Lingkungan produksi harus sesuai seperti kebersihan lingkungan, pengendalian, pemantauan, dan penentuan batas mikroba.
7. Fasilitas, peralatan, instrumen dan metodologi pengujian yang sesuai harus tersedia.

8. Pemeriksaan pelepasan atau prosedur pengujian yang tepat harus dilakukan untuk memastikan bahwa produk jadi memiliki potensi, kemurnian, mutu, dan karakteristik pada saat dikeluarkan.
9. Evaluasi stabilitas yang tepat harus dilakukan untuk menetapkan tanggal tidak dapat digunakan yang dapat diandalkan untuk memastikan bahwa produk jadi memiliki tanggal penggunaannya potensi, kemurnian, kualitas, dan karakteristik yang diharapkan, setidaknya sampai masing-masing tanggal tidak digunakan lagi.
10. Proses harus selalu dilaksanakan sebagaimana dimaksud atau ditentukan dan harus terkendali.
11. Kondisi dan prosedur persiapan harus dirancang sedemikian rupa untuk mencegah pencampuran.
12. Prosedur yang efektif untuk menyelidiki dan memperbaiki kegagalan atau masalah dalam persiapan atau pengujian suatu produk (atau dalam produk itu sendiri) harus diikuti dan dicatat.
13. Fungsi dan keputusan pengendalian kualitas harus memadaidipisahkan dari produksinya.
14. Proses tersebut harus divalidasi ulang secara berkala;
15. Dokumentasi yang komprehensif harus tersedia untuk mendefinisikan dukungan dan mencatat proses validasi secara keseluruhan.

11.9 Proses Penjaminan Mutu Manufaktur Sediaan Steril

11.9.1 Bahan Baku (Bahan Aktif Farmasi dan Bahan Tambahan)

Mulai dari penerimaan dan penyimpanan hingga konsumsi, bahan baku harus dikelola secara hati-hati dengan menghindari atau mengurangi paparan yang tidak terkendali yang dapat mengakibatkan kontaminasi mikroba atau penurunan kualitas. Berdasarkan proses yang digunakan untuk menyiapkan kondisi sterilisasi, disarankan agar sterilitas bahan mentah dijamin secara rutin dan memeriksa tingkat beban biologis. Untuk memastikan bahwa bahan baku memenuhi

standar endotoksin, pengendalian harus dilakukan. Teknik depirogenasi yang sesuai harus diterapkan jika bahan mentah mengalami depirogenasi selama proses pembuatan, dengan mempertimbangkan karakteristik fisikokimia bahan dan potensi tingkat endotoksin. Sebelum depirogenasi, kandungan endotoksin bahan juga harus diukur dan dicatat (Badan Pengawasan Obat dan Makanan, 2018; Khatekar *et al.*, 2023).

11.9.2 Wadah Dan Penutup

Melalui pencegahan kontaminasi bakteri dan partikel asing, wadah dan penutupnya harus diperlakukan dengan benar selama seluruh proses, mulai dari penerimaan dan penyimpanan hingga konsumsi. Dengan melakukan tindakan pencegahan yang tepat, wadah dan penutup yang disterilkan harus terlindung dari kontaminasi kuman, bakteri pirogenik, atau partikel/partikel asing (Khatekar *et al.*, 2023).

11.9.3 Proses Filtrasi

Dengan mempertimbangkan parameter kontrol yang relevan untuk prosedur sterilisasi terminal, proses penyaringan harus dibangun untuk menyediakan sterilisasi bahan dan produk yang memadai. Larutan farmasi harus dievaluasi kadar bioburdenya sebelum penyaringan, jika perlu, dan secara teratur. Berdasarkan karakteristik kimia dan fisiknya, profil keamanan biologis, dan profil yang dapat diekstraksi, filter untuk filtrasi harus dipilih (Khatekar *et al.*, 2023).

11.9.4 Proses Pengisian dan Penyegehan

Langkah-langkah mulai dari menyiapkan larutan farmasi dan mensterilkannya hingga pembersihan dan pencucian setelah pengisian dan penyegehan harus diuraikan dalam prosedur pengisian dan penyegehan steril sediaan obat cair.

Protokol juga harus melibatkan pembagian tanggung jawab. Menurut metode sterilisasi yang disetujui (atau dipastikan efektif), permukaan peralatan yang bersentuhan

langsung atau tidak langsung dengan bahan farmasi steril harus dikelola pada tingkat beban biologis yang sesuai. Untuk menjaga kekencangan segel pada wadah (dicapai dengan sterilisasi terminal) di bawah parameter yang telah ditentukan untuk jumlah tertentu waktu, kondisi pengoperasian peralatan penyegelan harus memadai dan ideal (Khatekar *et al.*, 2023).

11.9.5 Desain Proses Rancangan Sterilisasi

Proses sterilisasi dirancang sedemikian rupa sehingga produk farmasi diproduksi dan dikontrol sesuai karakteristik mutu yang telah ditentukan dan secara konsisten dipasok ke pasar dengan kualitas tinggi sangatlah penting. Desain ini harus didasarkan pada informasi dan data yang dikumpulkan melalui penelitian, pengembangan, upaya industrialisasi, dan pengalaman. Secara teori, sterilisasi dengan panas lembab harus dilakukan pada suhu 121,1°C selama 15 menit, atau jika tidak memungkinkan, pada nilai F_0 minimal 8 menit. Kondisi sterilisasi alternatif harus dirancang dengan menentukan parameter proses untuk memberikan SAL kurang dari 10⁻⁶ jika sterilisasi produk farmasi F_0 8 menit tidak praktis karena toleransi panas yang rendah pada formulasi atau wadah (Khatekar *et al.*, 2023).

Uji kendali mutu dasar yang dilakukan pada produk parenteral steril meliputi (Khatekar *et al.*, 2023):

1. Uji Sterilitas

Kualitas produk parenteral yang paling penting dan mendasar adalah sterilitas. Sterilitas berarti tidak ada mikroorganisme hidup sama sekali. Ungkapan ini bersifat mutlak. Uji sterilitas dilakukan dengan teknik sebagai berikut:

k. Simple Payment Methode

Ini adalah teknik uji sterilitas konvensional yang memerlukan inokulasi langsung sejumlah sampel yang diperlukan ke dalam dua tabung reaksi yang berisi FTM, SCDM sebagai media kultur. Secara teori, prosedur ini mudah dilakukan, namun dalam

praktiknya dapat menjadi tantangan karena kemungkinan kelelahan operator dan penurunan keterampilan ketika diperlukan operasi berulang seperti membuka wadah, memindahkan sampel, dan pencampuran. Oleh karena itu, ada potensi kontaminasi yang tidak disengaja.

1. *Film Filtered Methode*

Ini adalah metode yang lebih disukai dan sering digunakan. Dibutuhkan lebih banyak keterampilan dan informasi agar berhasil dalam pengujian. Langkah utama dalam prosedur ini adalah menyaring sampel melalui filter membran hidrofobik dengan porositas 0,22 mikron dan diameter 47 mm. Setelah filtrasi selesai, membran dibagi menjadi dua bagian dan salah satu bagian dimasukkan ke dalam dua tabung reaksi dengan media FTM, SCDM. Filtrasi dibantu dalam kondisi vakum

2. Uji Pirogen

Pirogen merupakan produk sampingan dari metabolisme mikroorganisme, dan pirogen yang paling kuat dihasilkan oleh bakteri. Lipopolisakarida ini mampu melewati filter penahan bakteri dan stabil secara kimia dan termal. Pirogen ini menyebabkan respons berbeda dalam tubuh, termasuk demam, nyeri tubuh, dan vasokonstriksi, dalam waktu satu jam. Pada dasarnya, dua tes digunakan untuk memeriksa keberadaan pirogen dalam produk parenteral steril adalah:

a. Tes Kelinci

Tes ini umumnya memerlukan penyuntikan sampel larutan yang akan diuji ke subjek uji kelinci melalui pembuluh darah telinga. Sebelum menyuntikkan larutan uji, probe penginderaan suhu (termometer klinis, termistor, atau probe serupa) harus dihangatkan hingga 37 derajat di rongga rektum kelinci pada kedalaman 7,5 cm. Kemudian, 1, 2, dan 3 jam setelah penyuntikan, suhu rektalnya adalah diukur. Tes ini dilakukan di lokasi khusus yang dibuat khusus dalam suasana yang mirip dengan kandang hewan, jauh dari gangguan apa pun yang dapat mengganggu

mereka. Pengujian awalnya dilakukan pada tiga ekor kelinci, namun jika hasil yang diperlukan tidak diperoleh, pengujian diulangi pada lima kelinci tambahan dengan menggunakan larutan sampel yang sama yang diberikan kepada tiga kelinci pertama. Suhu kontrol kelinci ditetapkan sebelum larutan sampel disuntikkan setelah satu jam. Gunakan hanya kelinci yang suhu kontrolnya tidak berfluktuasi lebih dari 10°C.

b. Tes LAL

Ini adalah metode uji *in vitro* untuk pirogen yang baru-baru ini dibuat yang memanfaatkan kemampuan pembentuk gel dari *lysates of amoebocytes* dari spesies langka *Limulus polyphemus*, yang hanya ditemukan di wilayah tertentu di sepanjang pantai timur Amerika Utara dan sepanjang Asia Tenggara. Metode dasarnya melibatkan pencampuran 0,1 ml sampel uji dengan Reagen LAL dan menginkubasi campuran selama satu jam pada suhu 37°C untuk memeriksa keberadaan gumpalan gel. Adanya endotoksin ditunjukkan dengan hasil tes LAL yang positif.

Kegunaan utamanya adalah dalam bidang farmasi, biologi, peralatan medis, status penyakit, makanan, dan validasi siklus panas. Pendekatan ini memberikan sejumlah keuntungan dibandingkan uji kelinci, antara lain lebih spesifikitas, reliabilitas, berkurangnya fluktuasi, dan ukuran yang lebih besar

DAFTAR PUSTAKA

- American Society of Health System Pharmacists (ASHP). 2000. Guidelines on quality assurance for pharmacy-prepared sterile products. *J Health Syst Pharm.* 57(12):1150-69.
- Badan Pengawasan Obat dan Makanan. 2018. *Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 34 Tahun 2018 Tentang Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik.* Jakarta.
- Food Drug Administration. 2021. *Asean Guideline on Submission of Manufacturing Process Validation Data for Drug Registration.* United State.
- Harpreet, K., Gurpreet, S., and Nimrata, S. 2013. Pharmaceutical Process Validation: A Review. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*; 3(4), 189-194
- Kastango, E., S. and Douglass, K. 2015. Quality Assurance for Sterile Products. *International Journal of Pharmaceutical Compounding.* 5(4). 246-253.
- Khatekar, A., Kakad, A., and Nehe, A. 2023. Process Validation of Sterile Manufacturing. *International Journal of Pharmaceutical Research and Applications.* 8(1), 792-798.
- Ahir, K., B., Khushboo D. Singh*, Sushma P. Yadav, Hetal S. Patel, Chetan B. Poyahari. 2014. Overview of Validation and Basic Concepts of Process Validation. *Scholars Academic Journal of Pharmacy (SAJP)* ISSN 2320-4206 (Online) Sch. Acad. J. Pharm., 2014; 3(2): 178-190
- Storey, A., Briggs, R., Jones, H., and Russell, R. 2000. *Monitoring Bathing Waters - A Practical Guide to the Design and Implementation of Assessments and Monitoring Programmes: Quality Assurance.* Editor Jamie Bartram and Gareth Rees.
- World Health Organization. 2019. *Good manufacturing practices: guidelines on validation.* WHO Technical Support Series No. 1019.

BIODATA PENULIS



apt. Jumasni Adnan, S. Farm., M.Si.

Dosen ASN di Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker
Universitas Hasanuddin Makassar

Penulis lahir di Panjalili Kab Bone Sulawesi Selatan tanggal 05 April 1991. Menyelesaikan Program Studi Profesi Apoteker pada tahun 2014 dan menyelesaikan pendidikan Magister Farmasi Sains pada tahun 2018 di Universitas Hasanuddin. Penulis adalah salah seorang Dosen di program studi D3 Farmasi Institut Ilmu Kesehatan Pelamonia sejak 2019-2023 dan pada tahun 2024 terangkat menjadi Dosen ASN di Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker Universitas Hasanuddin Makassar.

BIODATA PENULIS



apt. Nur Saadah Daud, S.Farm., M.Sc

Dosen Program Studi D3 Farmasi,
Politeknik Bina Husada Kendari

Penulis lahir di Kendari ini telah menyelesaikan pendidikan S1 dan Profesi Apoteker pada Jurusan Farmasi di Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta dan melanjutkan S2 pada Jurusan Ilmu Farmasi di Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi D3 Farmasi, Politeknik Bina Husada Kendari sejak tahun 2009 hingga sekarang. Mata kuliah yang diampu penulis adalah Farmasetika Dasar, Teknologi Sediaan Farmasi dan Kosmetologi.

BIODATA PENULIS



apt. Sri Budiasih, S.Si., M.Sc.

Dosen Jurusan Farmasi
Institut Kesehatan Mitra Bunda

Penulis dilahirkan di kota Kijang, Kabupaten Bintan, Kepulauan Riau tanggal 15 Nopember 1969. Penulis adalah dosen tetap pada Jurusan Farmasi, Institut Kesehatan Mitra Bunda (IKMB), Batam. Merupakan anak pertama dari tiga bersaudara, penulis telah menyelesaikan pendidikan S1 dan apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Andalas Padang dan melanjutkan pendidikan S2 di *School of Pharmaceutical Science*, Universiti Sains Malaysia (USM), Pulau Pinang, Malaysia, yang menekuni bidang ilmu kefarmasian. Sebagai dosen dan pernah mengajar di Jurusan Farmasi, Universiti Malaya (UM) dan di *School of Pharmacy, Management and Science University* (MSU), Malaysia, penulis telah melakukan penelitian di bidang farmasetika sediaan cair, emulsi, sediaan semi padat krim, gel dan sediaan padat tablet dan kapsul, serta bidang kosmetologi dan juga penelitian pada beberapa tanaman herbal untuk pengembangan kosmetika.

BIODATA PENULIS



apt. Nurbaiti, M.Farm.

Dosen Program Studi Farmasi

Fakultas MIPA dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Riau

Penulis lahir di Pekanbaru tanggal 11 Januari 1994. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Farmasi Fakultas MIPA dan Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Riau. Menyelesaikan pendidikan S1 pada tahun 2016 dan profesi Apoteker pada tahun 2017. Program S2 (Magister) diselesaikan pada tahun 2020 bidang Sains dan Teknologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Andalas. Penulis menekuni bidang Sains dan Teknologi Farmasi.

Mata kuliah dan praktikum yang diasuh di Program Studi Farmasi UMRI adalah: Kimia Analisis, Farmasetika, Teknologi Farmasi Solid, Liquid dan Steril.

BIODATA PENULIS



Apt. Camelia Dwi Putri Masrijal, S.Farm, M.Farm

Dosen Program Studi Farmasi
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Bengkulu

Penulis lahir di Bengkulu pada tanggal 01 Agustus 1984. Penulis adalah dosen tetap di Program Studi D3 Farmasi, Fakultas MIPA Universitas Bengkulu. Menyelesaikan pendidikan S1 di Universitas Indonesia tahun 2007 dan Program Profesi Apoteker pada tahun 2008 di kampus yang sama Universitas Indonesia. Pada Tahun 2020 penulis menyelesaikan pendidikan Magister Ilmu Kefarmasian di Pasca Sarjana Fakultas Farmasi Universitas Indonesia.

Saat ini penulis merupakan Apoteker Penanggung Jawab di Apotek Jihan Farma yang berlokasi di Kota Bengkulu. Penulis aktif menulis artikel ilmiah pada beberapa jurnal internasional dan jurnal nasional, diantaranya berjudul *Effects of sonication on size distribution and entrapment of lynestrenol transfersome ; Formulation, characterization, evaluation and in vitro study of transfersomal gel medroxyprogesterone acetate for transdermal drug delivery ; Improving Transdermal Drug Delivery System For Medroxyprogesterone Acetate By Olive Oil And Dimethylsulfoxide (DMSO) As Penetration Enhancers: In Vitro Penetration Study ; Formulation and Antibacterial Activity of Natural Disinfectant Combination of Psidium guajava and Piper betle Leaf Infusion Against Staphylococcus aureus ;* dan Formulasi dan Uji Aktivitas Antibakteri

Deodoran Spray Ethanol-Propilenglikol Mengandung Minyak Atsiri Kulit Jeruk Kalamansi (*Citrofortunella microcarpa* Cortex) Terhadap *Staphylococcus epidermidis*.

BIODATA PENULIS



Apt. Rose Intan Perma Sari, S. Farm, M. Farm

Dosen Program Studi D3 Farmasi
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Penulis lahir di Bengkulu tanggal 24 Mei 1985. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi D3 Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Bengkulu. Menyelesaikan pendidikan S1 Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFI) Padang pada Jurusan Farmasi dan melanjutkan S2 di Universitas Andalas pada Jurusan Farmasi. Penulis mengajar pada unit bidang ilmu Teknologi Farmasi.

BIODATA PENULIS



Apt. Diah Wardani, M.Farm.

Dosen Program Studi Farmasi Prodi D-III Farmasi
STIKes Karsa Husada Garut

Penulis lahir di Garut tanggal 21 Agustus 1992. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi D-III Farmasi, STIKes Karsa Husada Garut, dan Juga sebagai Sekretaris Prodi D-III Farmasi STIKes Karsa Husada Garut, menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi di Universitas Garut Lulus Pada Tahun 2014 dan melanjutkan S2 pada Jurusan Farmasi Konsentrasi Teknologi Farmasetika dan Kosmetik Universitas Padjajaran dan lulus pada tahun 2016. Pada Tahun 2021 Penulis melanjutkan Pendidikan Profesi di Universitas Padjadjaran. Penulis menekuni bidang Menulis dan melakukan riset dan penelitian di bidang farmasi khususnya bidang teknologi Farmasi dan Resep.

BIODATA PENULIS



Dr. apt. Widyastuti, S.Si., M.Farm.

Dosen Program Studi Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Perintis Indonesia

Penulis lahir di Bukittinggi tanggal 12 April 1975. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi, Universitas Perintis Indonesia. Menyelesaikan pendidikan S1 dan Profesi Apoteker pada Jurusan Farmasi Universitas Andalas, melanjutkan S2 pada Jurusan Farmasi dengan bidang peminatan Teknologi Farmasi di Universitas Andalas, mengikuti Program Doktorat S3 Ilmu Biomedik di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

Menjadi dosen sejak tahun 2003 dengan mata kuliah yang diampu antara lain Farmasetika, Teknologi Farmasi, Formulasi Sediaan Cair dan Semisolid, Kosmetologi, Sistem Penghantaran Obat dan Farmakokinetika. Tahun 2015 menerima Sertifikasi Dosen pada bidang ilmu Farmasetika dan Teknologi Farmasi. Sebagai dosen selain mengajar juga membimbing penelitian mahasiswa. Berbagai hasil penelitian yang terkait dengan bidang farmasetika dan kosmetika telah dipublikasikan diberbagai jurnal baik nasional maupun internasional. Memperoleh penghargaan sebagai *Master Agent of Change* GeMa CerMat dari Kementerian Kesehatan RI tahun 2018.

BIODATA PENULIS



apt. Muhammad Arif, M.Farm

Dosen Program Studi Farmasi

Fakultas FMIPA dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Riau

Penulis lahir di Bengkalis tanggal 30 Desember 1992. Penulis adalah dosen pada program studi Farmasi Fakultas FMIPA dan Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Riau. Penulis meraih gelar Sarjana di Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau (2016) pada Jurusan Farmasi dan gelar Master Farmasi Program Pascasarjana Universitas Pancasila (2020). Memulai karir menjadi dosen pada 2023 di Universitas Muhammadiyah Riau.

BIODATA PENULIS



Dr. apt. Ine Suharyani, M. Si

Dosen Program Studi Farmasi
Sekolah Tinggi Farmasi Muhammadiyah Cirebon

Penulis lahir di Bandung tanggal 25 Juli 1979. Penulis adalah dosen pada Program Studi Farmasi, Sekolah Tinggi Farmasi Muhammadiyah Cirebon. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi dan Apoteker di Unpad (1998-2004), melanjutkan S2 dengan kompetensi Farmasetika dan teknologi Farmasi di ITB pada tahun 2011-2013 dengan beasiswa BPPS (Beasiswa Program Pasca Sarjana) dari DIKTI, sementara S3 dilanjutkan di Unpad dengan kompetensi Teknologi Farmasi dan Kimia Medisinal tahun 2019-2022 dengan pendanaan penelitian dari Kemendikbud pada skema Penelitian Disertasi Doktor (PDD). Selanjutnya mendapat hibah program Post-doktoral di Unpad pada tahun 2022-2023.

Beberapa jurnal terindeks di Scopus Q1-Q3 sudah diterbitkan, diantaranya : *α -Mangosteen γ -Cyclodextrin Inclusion Complex Formation and Thermodynamic Study (First author, Jurnal : Q1, Impact factor 4,329), Evolution of Drug Delivery Systems for Recurrent Aphthous Stomatitis (First author, Jurnal : Q1, SJR 0,96), Enhancement of α -Mangostin Wound Healing Ability by Complexation with 2-Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin in Hydrogel Formulation (co-author, Jurnal : Q1, Impact factor 5.863).*

Selain itu hak paten untuk sediaan film hidrogel mukoadhesif alginat-kitosan-gliserin yang terbit pada tahun 2023, dan menyusun

hak paten untuk kompleks alfa-mangostin siklodekstrin sedang tahap revisi.

Penulis aktif dalam penerbitan buku bersama CV. Leguty Media, diantaranya dengan judul *Dongeng Sains*, "Kenapa Manusia Membutuhkan Makanan dan Minuman". MPASI, "Tim Brokoli Udang Cincang". *Ayo Mengenal Tanaman Herbal Bermanfaat*, "Buah Pisang (Buah Rakyat dengan Segudang Manfaat)". *Penemuan Hebat yang Mengubah Dunia*, "Ginjal, Sang Penyaring Racun", diterbitkan selama tahun 2021.

Penulis aktif sebagai reviewer pada jurnal ilmiah nasional (*Medical Sains*, *Majalah Farmasetika*, *Indonesian Journal of Pharmacy/IdJP*, *Galenika*, *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology/IJPST*, *Pharmacoscprints*), serta jurnal internasional (*BMC Oral Health*, *Pharmaceutical Analysis*, *Journal of Pharmaceutical Research*).

BIODATA PENULIS



Dr. Apt. Maria Dona Octavia., M.Farm

Dosen Program Studi Sarjana (S1) Farmasi
Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Padang (STIFARM)

Penulis lahir di Alahan Panjang tanggal 10 Oktober 1981. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Sarjana (S1) Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Padang. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Andalas, melanjutkan S2 pada Fakultas Farmasi Universitas Andalas dan telah menyelesaikan S3 pada program Doktorat Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

Penulis saat ini aktif mengajar di bidang Teknologi Farmasi pada program Studi Sarjana Farmasi S1 dan Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker di Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Padang.