

TEKNOLOGI SEDIAAN STERIL



PENULIS:

- Nasri
- Hariyadi Dharmawan Syahputra
- Istianatus Sunnah
- Rose Intan Perma Sari
- Herliningsih
- Sri Hainil
- Vera Estefania Kaban
- Zulmai Rani
- Anggun Syafitri
- Ernoviya
- Prisca Safriani Wicita
- Avianti Eka Dewi Aditya Purwaningsih

TEKNOLOGI SEDIAAN STERIL

**Nasri
Hariyadi Dharmawan Syahputra
Istianatus Sunnah
Rose Intan Perma Sari
Herliningsih
Sri Hainil
Vera Estefania Kaban
Zulmai Rani
Anggun Syafitri
Ernoviya
Prisca Safriani Wicita
Avianti Eka Dewi Aditya Purwaningsih**



GETPRESS INDONESIA

TEKNOLOGI SEDIAAN STERIL

Penulis :

Nasri
Hariyadi Dharmawan Syahputra
Istianatus Sunnah
Rose Intan Perma Sari
Herliningsih
Sri Hainil
Vera Estefania Kaban
Zulmai Rani
Anggun Syafitri
Ernoviya
Prisca Safriani Wicita
Avianti Eka Dewi Aditya Purwaningsih

ISBN :

Editor : Yuliatr Novita, M.Hum.

Penyunting: Mila Sari, M.Si.

Desain Sampul dan Tata Letak : Tri Putri Wahyuni, S.Pd.

Penerbit : GETPRESS INDONESIA

Anggota IKAPI No. 033/SBA/2022

Redaksi :

Jl. Palarik RT 01 RW 06 Kelurahan Air Pacah
Kecamatan Koto Tengah Padang Sumatera Barat

website: www.getpress.co.id
email: adm.getpress@gmail.com

Cetakan pertama, 6 September 2023

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

KATA PENGANTAR

Dengan mengucapkan puji syukur kehadiran Allah SWT, atas limpahan rahmat dan hidayahNya, maka Penulisan Buku dengan judul Teknologi Sediaan Steril dapat diselesaikan dengan baik. Buku ini berisikan tentang sejarah pengobatan parenteral dan penggolongan obat suntik, tonisitas larutan, metode sterilisasi, uji sterilitas, pembawa dan zat tambahan produk steril, pirogen, obat tetes mata, obat tetes telinga (OTT), obat tetes hidung (OTH), salep mata, validasi proses produksi steril, serta pencampuran obat secara intravena.

Buku ini masih banyak kekurangan dalam penyusunannya. Oleh karena itu, kami sangat mengharapkan kritik dan saran demi perbaikan dan kesempurnaan buku ini selanjutnya. Kami mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah membantu dalam proses penyelesaian Buku ini. Semoga Buku ini dapat menjadi sumber referensi dan literatur yang mudah dipahami.

Padang, 6 September 2023
Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	ii
DAFTAR GAMBAR	vi
DAFTAR TABEL	vii
BAB 1 SEJARAH PENGOBATAN PARENTERAL DAN PENGKOLONGAN OBAT SUNTIK.....	1
1.1 Pendahuluan	1
1.2 Kategori Sediaan Parenteral secara Umum	2
1.3 Penggolongan Sediaan Parenteral Berdasarkan Volume	5
1.4 Penggolongan Sediaan Parenteral Berdasarkan Rute Injeksi.....	5
DAFTAR PUSTAKA	8
BAB 2 TONISITAS LARUTAN	9
2.1 Pendahuluan	9
2.2 Konsep Tonisitas.....	11
2.3 Permeabilitas membran	14
2.3.1 Hukum Fick pertama.....	14
2.3.2 Hukum Overton	15
2.4 Formulasi Tonisitas Sediaan.....	16
2.4.1 Metode perbandingan osmolaritas.....	16
2.4.2 Metode perbandingan larutan dengan sodium klorida	17
2.4.3 Metode penentuan tonisitas dengan penekanan titik beku (Krioskopik).....	17
2.4.4 Metode perbandingan volume <i>Vincent-White</i>	17
DAFTAR PUSTAKA	19
BAB 3 METODE STERILISASI	23
3.1 Pendahuluan	23
3.2 Metode Sterilisasi	24
3.2.1 Sterilisasi Fisika.....	25
3.2.2 Metode Sterilisasi Kimia.....	29
3.3 Sterilisasi ruang bersih (<i>cleanroom</i>)	34
3.4 Evaluasi Desinfektan	35
DAFTAR PUSTAKA	37
BAB 4 UJI STERILITAS	39
4.1 Pendahuluan	39
4.2 Kelemahan uji sterilitas	40
4.3 Metode Uji Sterilitas	41
4.4 Metode Inokulasi Langsung	43
4.4.1 Cairan	43
4.4.2 Zat padat	44
4.4.3 Alat kesehatan steril	44
4.5 Metoda Penyaringan Membran	45

4.6 Metode Uji Fertilitas	46
4.7 Bakteriostatik dan Fungistatik	47
4.8 Penafsiran Hasil Uji Sterilitas	48
4.9 Hasil Negatif Palsu dan Hasil Positif Palsu	49
DAFTAR PUSTAKA.....	51
BAB 5 PEMBAWA DAN ZAT TAMBAHAN PRODUK STERIL	53
5.1 Pendahuluan	53
5.2 Pembawa Produk Steril	53
5.2.1 Syarat- syarat Pembawa	54
5.2.2 Klasifikasi Sediaan Injeksi	54
5.2.3 Pembawa Produk Steril	54
5.2.4 Zat Terlarut	57
5.3 Zat Tambahan Produk Steril	58
5.3.1 Pengertian Zat Tambahan	58
5.3.2 Syarat Zat Tambahan	58
5.3.3 Tujuan Penambahan Zat Tambahan Pada Sediaan Parenteral	58
5.3.4 Komponen Zat Tambahan	59
DAFTAR PUSTAKA.....	63
BAB 6 PIROGEN	65
6.1 Pendahuluan	65
6.2 Sumber Pirogen	66
6.3 Sifat-Sifat Pirogen	69
6.4 Pembagian Pirogen	70
6.4.1 Pirogen endogen	70
6.4.2 Pirogen eksogen	71
6.5 Efek Farmakologi	72
6.6 Cara Pembebasan Pirogen	73
6.6.1 Cara penyulingan	73
6.6.2 Cara pemanasan	74
6.6.3 Cara Penyerapan	75
6.6.4 Cara Depirogenasi	76
6.6.5 Dengan penukar ion arpus	81
6.6.6 Dengan gamma radiasi	81
6.6.7 Getaran ultrasonik, yang dapat menonaktifkan pirogen	81
6.7 Cara Penentuan Pirogen	82
6.8 Uji Pirogen	83
6.9 Bebas Partikulat	87
DAFTAR PUSTAKA.....	89
BAB 7 OBAT TETES MATA	91
7.1 Pendahuluan	91
7.2 Tetes Mata	93
7.3 Obat Tetes Mata Golongan Steroid	93

7.4 Farmakokinetika Obat Tetes Mata.....	94
7.4.1 Mekanisme Absorpsi Obat Tetes Mata.....	95
7.4.2 Mekanisme Distribusi Obat Tetes Mata.....	96
7.4.3 Mekanisme Metabolisme Obat Tetes Mata	96
7.4.4 Mekanisme Ekskresi Obat Tetes Mata.....	96
7.5 Kekurangan dan Kelebihan Sediaan Obat Tetes Mata.....	97
DAFTAR PUSTAKA.....	98
BAB 8 OBAT TETES TELINGA (OTT)	101
8.1 Pendahuluan	101
8.2 Anatomi dan Fisiologi Telinga	102
8.3 Definisi Tetes Telinga.....	104
8.3.1 Kelebihan dan Kekurangan Tetes Telinga	105
8.3.2 Persyaratan Sediaan Tetes Telinga.....	105
8.3.3 Komponen Tetes Telinga.....	106
8.4 Jenis-jenis Tetes Telinga	107
8.5 Cara Penggunaan Tetes Telinga	109
8.6 Wadah penyimpanan Tetes Telinga	110
8.7 Evaluasi Sediaan Tetes Telinga	110
8.8 Kesimpulan.....	111
DAFTAR PUSTAKA	111
BAB 9 OBAT TETES HIDUNG (OTH)	113
9.1 Pendahuluan	113
9.2 Definisi Obat Tetes Hidung.....	114
9.3 Eksipien Obat Tetes Hidung.....	115
9.4 Syarat-Syarat Obat Tetes Hidung	115
9.5 Anatomi dan Fisiologi Hidung.....	117
9.6 Rute Administrasi Obat Hidung	118
9.7 Faktor yang Mempengaruhi Obat Hidung	119
9.8 Jenis-Jenis Sediaan Hidung.....	121
9.9 Faktor Terkait Formulasi	122
9.9.1 Sifat fisikokimia obat.....	122
9.9.2 Sifat fisikokimia dari formulasi	124
DAFTAR PUSTAKA.....	126
BAB 10 SALEP MATA	129
10.1 Pendahuluan	129
10.2 Definisi	129
10.3 Keuntungan dan Kerugian	130
10.3.1 Keuntungan Salep mata	130
10.3.2 Kerugian Salep mata	131
10.3 Pembuatan Salep Mata	131
10.4 Uji Salep Mata	136
DAFTAR PUSTAKA.....	140

BAB 11 VALIDASI PROSES PRODUKSI STERIL	141
11.1 Pendahuluan	141
11.1.1 Latar Belakang	141
11.1.2 Tujuan Validasi Proses Produksi Steril	142
11.1.3 Ruang Lingkup Validasi Proses Produksi Steril	143
11.2 Persyaratan Validasi Proses Produksi Steril	146
11.3 Validasi Metode Sterilisasi.....	147
11.3.1 Validasi Sterilisasi Panas Basah	147
11.3.2 Validasi Sterilisasi Panas Kering	148
11.3.3 Validasi Sterilisasi Kimia	148
11.3.4 Validasi Sterilisasi Aseptis	149
11.4 Pengawasan dan Pemeliharaan Validasi Proses Sterilisasi	150
DAFTAR PUSTAKA.....	152
BAB 12 PENCAMPURAN OBAT SECARA INTRAVENA.....	155
12.1 Pendahuluan	155
12.2 Sediaan Parenteral	156
12.3 Intravena.....	157
12.4 Dispensing.....	159
12.4.1 Tahap pertama	159
12.4.2 Tahap kedua	159
12.4.3 Tahap ketiga	159
12.4.4 Tahap keempat	160
12.4.5 Tahap kelima.....	160
12.4.6 Tahap keenam	160
12.5 Pencampuran Sediaan Intravena	160
DAFTAR PUSTAKA.....	169
BIODATA PENULIS	

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Proses perpindahan air i melalui membran <i>lipid bilayer</i> akibat perbedaan konentrasi ion atau elektrolit di satu sisi mengakibatkan (a) kondisi turgid dan (b) kondisi lisis.....	13
Gambar 3.1. Metode sterilisasi	24
Gambar 6.1 Mekanisme terjadinya demam	68
Gambar 8.1. Anatomi Telinga	102
Gambar 12.1. <i>Laminar Air Flow</i> (LAF) aliran udara (a) vertikal, (b) horizontal	163
Gambar 12.2. Bagian-Bagian Sputum.....	165
Gambar 12.3. Bagian-Bagian Jarum.....	165

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1. Suhu dan waktu sterilisasi autoklaf.....	32
Tabel 4.1. Jumlah Minimum Sampel yang diuji sesuai dengan Jumlah Bahan dalam Bets.....	42
Tabel 4.2. Jumlah Minimum yang Digunakan untuk Tiap Media	42
Tabel 12.1 Data Pelarut dan Stabilitas Obat.....	166

BAB 1

SEJARAH PENGOBATAN PARENTERAL DAN PENGGOLONGAN OBAT SUNTIK

Oleh Nasri

1.1 Pendahuluan

Parenteral berasal dari kata Yunani "*paraenteron*," yang berarti "menghindari usus." Hal ini berarti sediaan parenteral diberikan secara langsung melalui instilasi, injeksi, atau penyisipan ke dalam pembuluh darah atau jaringan tubuh. Hal ini dilakukan agar pemberian parenteral dapat memberikan efek fisiologis langsung yang diperlukan untuk obat yang tidak efektif diberikan secara oral (Ahmed dkk., 2018). Sediaan parenteral adalah obat, larutan, atau suspensi steril yang dikemas dengan cara yang sesuai untuk pemberian melalui injeksi hiperdermik. Sediaan parenteral dapat tersedia dalam bentuk siap pakai atau dalam bentuk yang memerlukan penambahan pelarut atau bahan pensuspensi yang sesuai (Akers, 2016). Sediaan parenteral telah digunakan sejak lama dan terus digunakan secara luas, terutama di fasilitas perawatan kesehatan. Sediaan parenteral juga dianggap produk steril karena tidak mengandung organisme hidup.

Sediaan parenteral dapat berupa sediaan injeksi. Sediaan injeksi adalah sediaan steril yang tersedia dalam bentuk larutan, emulsi, suspensi, atau bubuk. Sebelum diberikan secara parenteral, sediaan ini perlu dilarutkan atau disuspensi terlebih dahulu. Menurut Lukes (2006), sediaan injeksi diberikan dengan cara menembus atau merobek ke dalam jaringan atau melalui kulit maupun selaput lendir sebelum bahan disuntikkan.

Pencampuran intravena mengacu pada proses pencampuran obat steril dengan larutan intravena steril untuk menghasilkan sediaan steril yang dimaksudkan dalam penggunaan intravena. Proses ini disebut juga sebagai pencampuran intravena. Campuran intravena dapat digunakan untuk melarutkan atau mencampurkan kembali bubuk steril, serta untuk menyiapkan injeksi intravena sederhana dan kompleks. Ruang lingkup mereka juga mencakup persiapan infus intravena (Duvall & Kershner, 2006).

1.2 Kategori Sediaan Parenteral secara Umum

Sediaan farmasi parenteral yang sering digunakan pada pelayanan kefarmasian secara operasional di rumah sakit terbagi dalam lima kategori umum yaitu: (Rikomah, 2017)

1. Infus

Infus adalah jenis sediaan parenteral yang ditujukan untuk pemberian intravena, artinya disuntikkan ke pembuluh darah. Infus disimpan dalam wadah *Large Volume Parenteral* (LVP) yang terbuat dari plastik atau kaca dan dirancang untuk pemberian intravena. Sistem infus memastikan aliran cairan yang konsisten dan tidak terputus setiap saat. Dimungkinkan untuk memberikan infus dengan atau tanpa menggunakan bahan tambahan (Rikomah, 2018).

2. Suntikan

Obat suntik atau small volume parenteral (SVP) digunakan untuk pemberian parenteral yang juga secara langsung pada intravena.

3. Sediaan mata

Sediaan obat mata dapat berupa cairan, seperti tetes mata atau salep, yang diformulasikan untuk dioleskan pada area mata, atau dapat berupa suspensi atau larutan (Edy & Farm, 2022).

4. Larutan dialisis atau irigasi

Produk yang mengandung larutan dialisis dan cairan irigasi diharapkan memenuhi semua prasyarat untuk infus standar. Dalam kebanyakan kasus, antibiotik dicampur dengan sediaan irigasi sebelum digunakan.

5. Larutan untuk terapi inhalasi

Untuk tujuan merawat saluran pernapasan, sediaan larutan inhalasi ini diberikan melalui respirator atau jenis alat lain yang dirancang untuk terapi pernapasan.

Dalam Farmakope Indonesia Edisi IV, sediaan steril untuk kegunaan parenteral digolongkan menjadi 5 jenis yang berbeda: (Depkes, 1995)

1. Sediaan injeksi yang berbentuk larutan dalam air, minyak, atau pelarut organik lainnya, dan diberi label dengan nama "Injeksi".

Dalam Farmakope Indonesia edisi ketiga ini disebut sebagai larutan. Misalnya:

Injeksi vitamin C, pelarut yang digunakan *aqua pro injection*.
Injeksi Champhor oil, dengan pelarut Olea neutralisata ad injection

Injeksi luminal menggunakan Sol Petit atau propilenglikol dan air sebagai pelarutnya. (Ditjen POM, 1979)

2. Sediaan berupa padatan kering (untuk dilarutkan) atau cairan pekat yang tidak mengandung buffer, pengencer, atau bahan tambahan lainnya, serta larutan yang diperoleh setelah penambahan pelarut yang sesuai yang memenuhi persyaratan untuk injeksi, ditandai dengan nama,

Steril.

Jika akan diinjeksi dengan bahan pembawa yang sesuai dan steril, disebut sebagai padatan kering dalam Farmakope

Indonesia Edisi III. Hasil dari proses ini adalah solusi yang memenuhi persyaratan untuk solusi injeksi.

Misalnya, Injeksi Dihydrostreptomycin Sulfat Steril (Ditjen POM, 1979).

3. Sediaan padat kering dengan pembawa yang sesuai membentuk larutan yang memenuhi persyaratan suspensi steril setelah penambahan pembawa yang sesuai, dan larutan ini diberi label dengan nama "..... Steril untuk Suspensi. "

Jika akan diinjeksi dengan bahan pembawa yang sesuai dan steril, disebut sebagai padatan kering dalam Farmakope Indonesia Edisi III. Produk akhir dari proses ini adalah suspensi yang memenuhi persyaratan suspensi steril (Ditjen POM, 1979).

Contoh: Injeksi Prokain dan penisilin G, keduanya steril, untuk injeksi atau suspensi

4. Sediaan yang berbentuk suspensi bubuk dalam media cair yang sesuai dan tidak dimaksudkan untuk injeksi intravena atau ke dalam saluran tulang belakang, dan yang diberi label dengan nama Suspensi.....Steril.

Zat padat yang telah tersuspensi dalam media pembawa yang sesuai dan steril disebut suspensi steril dalam Farmakope Indonesia Edisi III (Ditjen POM, 1979)

Misalnya: Injeksi Suspensi Hydrocortisone Acetat steril.

5. Sediaan berbentuk emulsi yang diberi label "Untuk Injeksi" dan mengandung satu atau lebih buffer, pengencer, atau bahan tambahan lain selain nama sediaan itu sendiri.

Disebut sebagai bahan obat dalam pembawa cairan yang sesuai dalam Farmakope Indonesia Edisi III. Produk akhir dari kombinasi ini adalah emulsi yang memenuhi semua kriteria emulsi steril. Ambil, misalnya, minyak penisilin

yang ditujukan untuk pemberian intravena (Ditjen POM, 1979).

1.3 Penggolongan Sediaan Parenteral Berdasarkan Volume

Berdasarkan volume sediaan parenteral dibagi menjadi 2 bagian yaitu:

1. Larutan intravena volume besar
Sediaan ini adalah dosis tunggal untuk injeksi intravena, dan dikemas dalam wadah yang memiliki tanda volume lebih dari 100 mililiter.
2. Larutan injeksi volume kecil
Sediaan ini ditujukan untuk pemberian intravena, dan dikemas dalam wadah dengan tanda volume 100 mL atau kurang dari 100 mL (Yamlean, 2020).

1.4 Penggolongan Sediaan Parenteral Berdasarkan Rute Injeksi

Berdasarkan rute pemberian sediaan parenteral dapat diberikan melalui:

1. Injeksi subkutan
Saat memberikan obat melalui injeksi subkutan, obat dimasukkan ke dalam lapisan lemak subkutan di bawah kulit. Orang dapat berargumen bahwa metode pemberian suntikan ini lebih sederhana daripada yang lain. Oleh karena itu, pemberian melalui jalur subkutan, yang dapat dilakukan sendiri, direkomendasikan untuk pasien tertentu. Ambil, misalnya, suntikan insulin sebagai pengobatan untuk penderita diabetes. Jika obat yang diminum secara oral berpotensi untuk dipecah saat melewati saluran pencernaan, maka pemberian obat secara subkutan biasanya dianjurkan (RYALINO, 2008).

2. Injeksi intramuscular

Obat yang disuntikkan langsung ke otot dianggap sebagai salah satu bentuk pemberian obat. Saat memberikan obat secara intramuskular, jarum yang lebih panjang diperlukan karena jaringan otot terletak jauh lebih dalam daripada jaringan adiposa di sekitarnya. Saat memberikan vaksin, rute intramuskular sejauh ini adalah yang paling umum. Namun, juga memungkinkan untuk menyuntikkan obat-obatan tertentu langsung ke dalam otot. Saat memberikan dosis obat yang lebih besar, suntikan intramuskular adalah metode pilihan hampir selalu. Kami menggunakan pendekatan ini sehingga pasien tidak akan terkena efek samping potensial yang mungkin dimiliki obat jika dikonsumsi secara oral. Lengan atas, paha, atau bokong adalah lokasi paling umum untuk suntikan intramuscular (Septikasari, 2018).

3. Injeksi intravena

Sebuah jarum dimasukkan langsung ke dalam pembuluh darah, juga dikenal sebagai vena, untuk melakukan metode pemberian ini. Pemberian obat atau cairan secara intravena dapat dilakukan melalui proses infus. Dalam kebanyakan kasus, pengobatan dapat diberikan melalui infus; namun, suntikan tunggal juga dapat digunakan. Obat ini paling efektif diberikan melalui metode injeksi intravena khusus ini. Dengan menggunakan teknik ini, obat dapat diberikan dalam jumlah yang sesuai. Obat yang diberikan melalui injeksi intravena juga akan masuk ke aliran darah secara langsung dan akan didistribusikan ke seluruh bagian tubuh. Karena itu, efek aksi obat juga lebih cepat dibandingkan bila diberikan secara subkutan atau intramuskuler (Wahyudin, 2020).

4. Injeksi intratekal

Injeksi obat antara vertebra punggung bawah adalah rute pemberian intratekal. Setelah beberapa waktu berlalu, obat akan disuntikkan ke area yang mengelilingi sumsum tulang belakang. Jika obat yang disuntikkan harus memiliki efek langsung pada otak, sumsum tulang belakang, atau selaput otak, maka teknik ini digunakan. Morfin dan analgesik lainnya adalah dua contoh obat yang dapat diberikan secara intratekal kepada pasien (Sari dkk., 2022).

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmed, T. A., Khalid, M., Ahmed, O. A., & Zidan, A. S. (2018). Sterile dosage forms loaded nanosystems for parenteral, nasal, pulmonary and ocular administration. Dalam *Nanoscale Fabrication, Optimization, Scale-Up and Biological Aspects of Pharmaceutical Nanotechnology* (hlm. 335–395). Elsevier.
- Akers, M. J. (2016). *Sterile drug products: Formulation, packaging, manufacturing and quality* (Vol. 208). CRC Press.
- Depkes, R. I. (1995). Farmakope indonesia edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 45.
- Ditjen POM, P. O. M. (1979). Farmakope Indonesia Edisi III. *DEPKES RI. Jakarta*.
- Duvall, B., & Kershner, R. M. (2006). *Ophthalmic medications and pharmacology*. Slack Incorporated.
- Edy, H. J., & Farm, S. (2022). *Teknologi Dan Formulasi Sediaan Cair*. Penerbit Lakeisha.
- Rikomah, S. E. (2017). *Farmasi Rumah Sakit*. Deepublish.
- Rikomah, S. E. (2018). *Farmasi klinik*. Deepublish.
- RYALINO, C. (2008). *TEHNIK INJEKSI*.
- Sari, R. R. F., Rochmah, N., Zahroh, U. R., & Suhartanti, O. (2022). *Metode Intrathecal Labor Analgesia untuk Persalinan Normal Tanpa Rasa Sakit*. Rena Cipta Mandiri.
- Septikasari, M. (2018). *Konsep Dasar Pemberian Obat Untuk Bidan*. STIKES Al Irsyad Al Islamiyyah Cilacap.
- Wahyudin, E. (2020). *Buku Ajar Farmakokinetik*. Penerbit NEM.
- Yamlean, P. V. (2020). *Buku Ajar Farmasetika*. Penerbit Lakeisha.

BAB 2

TONISITAS LARUTAN

Oleh Hariyadi Dharmawan Syahputra

2.1 Pendahuluan

Pada tubuh manusia terkandung cairan sebanyak 60% dengan komposisi susunan dari 40% berupa cairan intraseluler dan sebanyak 20% berada pada ekstraseluler. Kemampuan individual yang berbeda dalam melakukan metabolisme obat akan mempengaruhi kebutuhan cairan harian oleh tubuh dan akan berubah jika subjek memiliki kondisi patologi, sebagai contoh pasien dengan gejala diare pada umumnya akan mengalami pemasalahan pada kesetimbangan cairan dan elektrolit tubuh. Kemampuan jumlah air yang berpindah dalam satu kompartemen eksternal menuju internal dapat disebut sebagai peristiwa osmosis, untuk mendapatkan kondisi yang homeostatis (Hadaway, 2017; Rauf *et al.*, 2021).

Dalam sediaan injeksi parenteral menurut farmakope dibagi menjadi dua jenis dalam aplikasi tersebut dibagi menjadi injeksi larutan volume kecil dan volume besar. Dikatakan dalam kategori injeksi dengan volume besar memiliki kandungan larutan lebih besar dari 100 ml dan untuk injeksi volume kecil sebaliknya. Sebelum sediaan parenteral dapat dipasarkan harus memenuhi beberapa peraturan, seperti bentuk ukuran partikel terlarut yang harus dipenuhi untuk masing – masing volume larutan tersebut agar dapat mencegah pembentukan emboli. Dalam menjaga kondisi kestabilan larutan agar dapat memberikan rasa tidak nyeri kepada pasien maka permasalahan pada sifat kelarutan sediaan parenteral harus diperhatikan lebih

rinci yang dimana salah satu berupa kondisi pH dan tonisitas (Akers, 2016).

Keterkaitan pH dapat secara langsung mempengaruhi tonisitas larutan dikarenakan ada penambahan garam atau buffer yang diberikan kedalam sediaan parenteral. Langkah awal dalam menentukan pH formula yaitu melihat stabilitas bahan ekspien yang digunakan terhadap pH dari bahan aktif obat. Dalam situasi tersebut, nilai ukur dengan rentang pH dari 2 hingga 12 dapat diterima, meskipun ada beberapa kondisi tertentu nilai pH diluar rentang tersebut dapat diterima. Terutama dalam pengobatan dengan menggunakan injeksi sodium fenitoin yang diformulasi dengan pH 12 dan glikopirilat yang dapat memiliki pH dibawah 2 atau 3, yang mana kedua produk tersebut dirancang menjadi bentuk sediaan injeksi intramuskular atau subkutan agar dapat meminimalisir rasa sakit saat pemberian injeksi. Secara komersil pemberian injeksi parenteral harus memiliki kemampuan pH yang tidak jauh dengan infusa sodium klorida 0.9%, sebagai contoh suatu sediaan dapat memiliki pH dibawah dari 4, tetapi dengan jumlah dan kondisi buffer yang terbilang cukup rendah, kadar tersebut dapat mempengaruhi kondisi bahan aktif obat yang masuk kedalam darah jika proses laju infusa diberikan sangat cepat sehingga memicu pembentukan koagulasi (Wang *et al.*, 2022; Sagitha *et al.*, 2023).

Penggunaan buffer dalam formulasi sediaan steril dapat dan harus dihindari jika pada bahan aktif obat memiliki sifat garam dari asam atau basa itu sendiri. Pemakaian buffer harus berada dalam konsentrasi yang sangat minimum (10 - 100 mmol/L) dalam satu volume formula sediaan steril, agar saat dilakukan penginjeksian ke dalam tubuh kondisi pH dari tubuh masih berada jauh diatas dari pH buffer itu sendiri. Jenis buffer yang sering digunakan dalam formula sediaan steril berupa garam fofat, sitrat atau asetat. Garam fosfat banyak digunakan untuk menjaga larutan agar sesuai dengan pH fisiologis tubuh, sedangkan pada garam asetat dan sitrat lebih bertujuan untuk

sediaan yang dirancang dengan sifat pH yang lebih rendah. Catatan penting dalam menggunakan buffer yaitu tidak memakai senyawa aktif yang berupa anion dari buffer kation atau sebaliknya (Broadhead and Gibson, 2016).

Keterkaitan pH dengan tonisitas larutan terikat dalam penggunaan jumlah persentase garam yang dipakai. Sebagaimana mungkin formulasi sediaan steril harus berada dalam kondisi yang isotonis, yang secara umum dalam formula steril harus memiliki nilai tonisitas dengan rentang 280 hingga 290 mOsm/ L dalam sediaan obat. Sediaan obat steril dengan volume yang besar lebih diutamakan kondisi tonisitas dibandingkan dengan volume yang lebih sedikit dalam sediaan. Karena cara injeksi dan proses melarutkan obat yang cepat dapat mempercepat endapan yang akan terbentuk dalam selang infusa atau jarum spuit (Seay, Lehrich and Greenberg, 2020).

2.2 Konsep Tonisitas

Tonisitas dari suatu larutan dapat didefinisikan sebagai salah satu karakteristik yang muncul dari sebuah sediaan cair begitu melakukan kontak dengan sel dan mengakibatkan perubahan morfologi yang signifikan. Secara singkat peristiwa tersebut dapat terbentuk karena ada proses osmosis di dalam tubuh. Dari sudut pandang dalam pengobatan klinik, partikel yang terlarut dalam satu kompartemen menuju kompartemen yang berbeda terjadi untuk mempertahankan kondisi homeostatis. Tetapi tidak semua hal yang terjadi dalam proses osmotik sesuai dengan literatur, dalam sediaan farmasetik terdapat beberapa contoh pada tingkat osmotik yang diperbolehkan pada sediaan cair agar tidak merusak fungsi sel tersebut seperti :

1. Untuk sediaan tetes mata, tonisitas yang rendah dapat mengakibatkan iritasi, terutama pada pasien yang memakai

lensa kontak dapat mengakibatkan sensasi panas, rasa kering, photophobia dan lensa sukar dilepas.

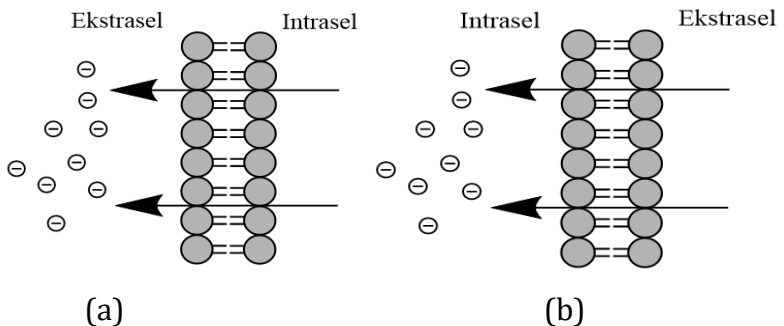
2. Untuk sediaan parenteral, perubahan dari tonisitas dapat ditoleransi dengan cara pemakaian pembuluh darah yang berbeda dan tempat dilakukan injeksi.
3. Untuk sediaan tetes telinga dan hidung, isotonis sediaan mempengaruhi rasa nyeri pada tempat pemberian dalam waktu kontak yang lama.
4. Untuk pemberian larutan irigasi, pemberian larutan dengan tonisitas yang berubah dapat membuat tubuh pasien mudah terkena sepsis (Travagli, 2018).

Studi secara eksperimen telah banyak meneliti bagaimana molekul yang terlarut dapat berpindah melalui membran biologi buatan dapat berpindah. Penelitian tersebut bertujuan untuk mengembangkan studi farmakokinetika dalam berbagai konteks, dengan hasil dan tujuan yang bervariasi dari proses difusi secara sederhana hingga disolusi obat. Perpindahan molekul ion, elektrolit atau obat yang terlarut dalam tubuh dapat bergerak melalui membran *lipid bilayer* dengan cara migrasi atau difusi. Migrasi adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan pergerakan molekul yang disebabkan oleh gaya eksternal yang bekerja pada setiap molekul zat terlarut. Gravitasi, daya medan listrik (dalam kasus zat terlarut bermuatan), dan aliran hidrodinamik adalah contoh dari gaya eksternal tersebut. Difusi merupakan pengaruh perpindahan molekul yang terlarut berpindah dari sisi luar ke dalam secara besar dipengaruhi oleh perbedaan gradien konsentrasi. Laju dari difusi sendiri dipengaruhi oleh kemampuan larutan. Koefisien difusi bergantung pada ukuran molekul, hal tersebut selaras dengan prinsip Stokes-Einstein :

$$D = \frac{RT}{6\pi\eta N_0 r_A}$$

Dimana nilai dari Koefisien difusi (D) sama dengan laju gas yang terjepit (R) dikalikan dengan suhu larutan (T); dibagi dengan ukuran diameter molekul terlarut (r_A), dikalikan dengan viskositas larutan (η) dan bilangan avogadro (N_0) (Brodin, Steffansen and Nielsen, 2010).

Definisi tonisitas yang sederhana pada proses biologis sel secara kimiawi yaitu besaran kemampuan sel untuk menjaga kesetimbangan air yang masuk dari dalam keluar sel atau sebaliknya. Dalam menggambarkan fungsi dan kemampuan sel dapat bekerja dan mempertahankan volume kondisi dari ekstrasel dan intrasel, sehingga dengan demikian bentuk dari sel itu sendiri dapat terjaga dan tetap hidup. Hal utama yang menjadi poin penting utama dalam membahas tonisitas yaitu perpindahan ion elektrolit atau garam yang mengubah osmositas dari sel. Garam atau ion elektrolit yang berada di dalam dan luar sel dipisahkan oleh membran semipermeabel yang akan berpindah melalui proses difusi pasif atau aktif (Handler and Kwon, 1993).



Gambar 2.1 Proses perpindahan air i melalui membran *lipid bilayer* akibat perbedaan konsentrasi ion atau elektrolit di satu sisi mengakibatkan (a) kondisi turgid dan (b) kondisi lisis (Khumairoh and Puspitasari, 2016).

Berdasarkan **gambar 2.1**. Kondisi tersebut dapat dibagi menjadi dua jenis dalam pengaruh tonisitas terhadap sel tubuh. Jika kondisi turgid terjadi maka sel akan menjadi kekurangan air dan masih dapat mempertahankan kondisi dan akan berfungsi seperti semula bila mana kondisi air telah terpenuhi, keadaan

tersebut dikatakan sebagai hipertonis. Tetapi sebaliknya akan terjadi lisi bila cairan dari ekstrasel masuk dalam jumlah besar dan dapat berpotensi akan kematian sel. Perubahan ukuran vena pada area injeksi yang menagalami inflamasi dan thrombosis, pada area pemasangan diwajibkan memakai vena sentral dibandingkan perifer jika akan dilakukan pemberian cairan yang bersifat sangat hipotonis atau hipertonis, seperti sediaan *Total Nutrition Parenteral* (Read *et al.*, 1960; McNab *et al.*, 2014).

2.3 Permeabilitas membran

Konsep kelarutan molekul dalam larutan dikaitkan dengan koefisien permeabilitas membran paling banyak diterapkan dalam studi biofarmasetika untuk mendapatkan calon senyawa obat atau kandidat yang dapat bertindak sebagai *pro-drug*. Tujuan studi tersebut untuk membuktikan kemampuan senyawa aktif obat untuk menembus membran, seperti kultur usus halus dari model hewan. Desain penelitian tersebut memakai dua prinsip yaitu kompartemen donor berupa bagian yang memiliki konsentrasi dan volume larutan yang seimbang, dibatasi oleh membran dengan kompartemen resipien yang hanya memiliki volume larutan yang sama dengan kompartemen donor (Zwolinski, Eyring and Reese, 1949).

2.3.1 Hukum Fick pertama

Jika perbedaan gradien konsentrasi tersebut mengakibatkan terjadi kesetimbangan agar didapat kosentrasi diluar membrane dan di dalam membrane sama, maka konsep tersebut dapat dijawab dengan hukum fick yang pertama.

$$J = (1/A) (dn_2/dt) \dots\dots\dots (1)$$

$$J = P(c_1-c_2) \dots\dots\dots (2)$$

Tetapan pertama merumuskan laju jumlah partikel (J) melewati luas permukaan membran (A) yang membatasi kedua kompartemen, tetapan kedua jika laju tersebut tidak dipengaruhi oleh daya dari luar maka persentase konsentrasi dari kompartemen donor akan berkurang seiring dengan kenaikan kadar yang terlarut dalam kompartemen resipien. Jika kedua persamaan tersebut digabungkan jika asumsi dari volume larutan pada kompartemen donor dan kompartemen resipien sama maka:

$$\frac{dn_2}{dt} = AP \left(\frac{n_1 - n_2}{V} \right)$$

Jumlah konsentrasi atau partikel dalam suatu volume kompartemen (n) berada dalam kesetimbangan volume antar donor dan resipien (V) (Park *et al.*, 2017; De Masi, Merola and Presutti, 2021).

2.3.2 Hukum Overton

Hukum ini membahas mengenai permeabilitas membran yang menggambarkan bahwa setiap sel dalam tubuh makhluk hidup memiliki campuran larutan dan sifat kelarutan yang berbeda dilihat dari segi koefisien partisi dengan air dalam fasa organik. Teori tersebut berlandaskan pada jumlah hidrokarbon yang bervariasi jika mengambil model membrane *lipid bilayer*. Maka teori tersebut dapat menjawab pengembangan dalam model penelitian biofarmasetika yang menerapkan sistem difusi stabil dengan persamaan:

$$P = KDc/dc$$

Dimana nilai dari permeabilitas dari membrane (P), dapat dimodelkan dengan sistem *lipid bilayer* (dc) dengan koefisien partisi dari larutan pembawa (K) dengan laju yang sesuai membawa senyawa terlarut menembus membran (Dc) (Orbach and Finkelstein, 1980; Nagle *et al.*, 2008).

2.4 Formulasi Tonisitas Sediaan

Dalam mempertahankan tonisitas dari sediaan agar tepat dan sesuai dengan bahan aktif sediaan, maka dalam membuat formulasi tersebut perlu menitikberatkan pada sediaan intravena yang bersifat hipotonis. Pada kasus tersebut perlu dilakukan penambahan bahan tambahan farmasi yang dapat bersifat sebagai pengisotonis. Terdapat beberapa metode yang dapat diterapkan dalam melakukan penyesuaian tonisitas dari sediaan intravena dengan cara: (Carlotti *et al.*, 2001)

2.4.1 Metode perbandingan osmolaritas

Dengan membandingkan osmolaritas sediaan intravena dengan cairan yang sudah isotonis terhadap injeksi sodium klorida, disandingkan dengan cairan pembanding. Metode berikut digunakan jika volume aquadest sebagai pembawa yang digunakan secara asumsi setara sebanyak 1 kilogram. Agar tonisitas dapat tercapai maka nilai osmolaritas dari larutan natrium klorida dan pembanding didapat sebesar 0.3 dan harus memiliki perbandingan yang sama dengan 9gram natrium klorida. Berdasarkan teori tersebut maka dapat dirumuskan:

$$W1 = W2 = \frac{G1}{M1} [1 + \alpha (v - 1)]$$

Dimana berat osmolartias dari zat pengisotonis yang digunakan (W2) harus memiliki tonisitas yang sama dengan larutan 0.98% sodium klorida (W1), dan setiap mol dari berat obat yang digunakan (G1) terhadap molaritas bahan pengisotonis (M1), Setiap satuan 1 liter air yang digunakan sebagai pelarut untuk melarutkan zat pengisotonis memiliki jumlah yang ekuivalen dengan sodium klorida 0.98% (Boccardi *et al.*, 2022; Berska, Bugajska and Sztefko, 2023).

2.4.2 Metode perbandingan larutan dengan sodium klorida

Metode ini paling tepat dalam menggambarkan formulasi sediaan dengan pemberian volume kecil. Secara singkat hasil penentuan ekuivalensi dengan sodium klorida dapat didefinisikan sebagai, berat untuk setiap 1gram natrium klorida pada 100 mililiter larutan akan memberikan nilai osmolaritas yang sama. Maka jika dilakukan perbandingan ekuivalensi terhadap bahan aktif obat dapat dirumuskan menjadi:

$$E = \frac{Mr NaCl}{Mr \text{ bahan aktif}} \cdot \frac{[1+\alpha \cdot (v-1)] \text{ bahan aktif}}{[1+\alpha \cdot (v-1)] NaCl}$$

Maka akan didapat nilai ekuivalen senyawa bahan aktif (E) dengan 0.98% larutan natrium klorida (Newburger *et al.*, 1979; Sipkens *et al.*, 2022).

2.4.3 Metode penentuan tonisitas dengan penekanan titik beku (Kriokopik)

Metode tersebut dilakukan dengan cara menekan angka titik beku pada senyawa bahan aktif yang ingin dilarutkan. Penurunan tingkat titik beku senyawa obat berbanding lurus dengan jumlah konsentrasi yang digunakan. Hasil penurunan angka titik beku yang diperoleh kemudian dikonversikan dengan besaran ekuivalensi dengan larutan sodium klorida. Dengan menggunakan penurunan tekanan atmosferik nilai sodium klorida yang dipakai kemudian digunakan untuk melakukan perbaikan sifat cairan agar mempermudah proses hasil kristal yang terbentuk dari sublimasi (Hammarlund, Deming and Pedersen-Bjergaard, 1965; Potter, Clynne and Brown, 1978).

2.4.4 Metode perbandingan volume *Vincent-White*

Metode berikut didasarkan pada berapa banyak jumlah volume akuades yang dapat digunakan sebagai pembawa dan juga memiliki nilai tonisitas yang baik. Dimana jika diberikan contoh, bahwa sebuah obat akan dilakukan preparasi sebanyak

50 mililiter dengan dosis bahan aktif sebesar 0,5%, maka jumlah obat yang akan terlarut dalam akuades pembawa tersebut harus memiliki ekuivalen yang sama dengan larutan sodium 0,98%. Maka persamaan tersebut dapat dirumuskan menjadi (Umar *et al.*, 2019; Anwar *et al.*, 2020):

$$\text{Volume obat} = \sum (\text{kadar obat} \times \text{Ekuivalensi NaCl}) \times 111.1 \dots\dots\dots (1)$$

$$\text{Volume air yang digunakan} = \text{Volume sediaan} - \text{Volume obat} \quad (2)$$

DAFTAR PUSTAKA

- Akers, M.J. (2016) *Sterile drug products: formulation, packaging, manufacturing and quality*. CRC Press.
- Anwar, I. *et al.* (2020) 'Developing Methods for the Evaluation of Isotonicity of Parenteral Products', *Latin American Journal of Pharmacy*, 39(4), pp. 848–55.
- Berska, J., Bugajska, J. and Sztéfko, K. (2023) 'The accuracy of serum osmolality calculation in small children', *Journal of Medical Biochemistry*, 42(1), p. 67.
- Boccardi, V. *et al.* (2022) 'Dealing with dehydration in hospitalized oldest persons: accuracy of the calculated serum osmolality', *Aging Clinical and Experimental Research*, 34(10), pp. 2547–2552.
- Broadhead, J. and Gibson, M. (2016) 'Parenteral dosage forms', in *Pharmaceutical preformulation and formulation*. CRC Press, pp. 337–359.
- Brodin, B., Steffansen, B. and Nielsen, C.U. (2010) 'Passive diffusion of drug substances: the concepts of flux and permeability', *Molecular biopharmaceutics*, pp. 135–152.
- Carlotti, A. *et al.* (2001) 'Tonicity balance, and not electrolyte-free water calculations, more accurately guides therapy for acute changes in natremia', *Intensive care medicine*, 27, pp. 921–924.
- De Masi, A., Merola, I. and Presutti, E. (2021) 'Reservoirs, Fick law, and the Darken effect', *Journal of Mathematical Physics*, 62(7).
- Hadaway, L. (2017) 'CAIRAN DAN OBAT-OBATAN INTRAVENA', *Sheehy's Emergency and Disaster Nursing-1st Indonesian Edition*, p. 83.
- Hammarlund, E.R., Deming, J.G. and Pedersen-Bjergaard, K. (1965) 'Additional sodium chloride equivalents and freezing point depressions for various medicinal solutions', *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 54(1), pp. 160–162.

- Handler, J.S. and Kwon, H.M. (1993) 'Regulation of renal cell organic osmolyte transport by tonicity', *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 265(6), pp. C1449–C1455.
- Khumairoh, I. and Puspitasari, I.M. (2016) 'Kultur sel', *Farmaka*, 14(2), pp. 98–110.
- McNab, S. *et al.* (2014) 'Isotonic versus hypotonic solutions for maintenance intravenous fluid administration in children', *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Preprint], (12).
- Nagle, J.F. *et al.* (2008) 'Theory of passive permeability through lipid bilayers', *The Journal of general physiology*, 131(1), pp. 77–85.
- Newburger, J. *et al.* (1979) 'Determinations of Sodium Chloride Equivalents by Osmometry', *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 5(2), pp. 93–105.
- Orbach, E. and Finkelstein, A. (1980) 'The nonelectrolyte permeability of planar lipid bilayer membranes.', *The Journal of general physiology*, 75(4), pp. 427–436.
- Park, H.B. *et al.* (2017) 'Maximizing the right stuff: The trade-off between membrane permeability and selectivity', *Science*, 356(6343), p. eaab0530.
- Potter, R.W., Clynne, M.A. and Brown, D.L. (1978) 'Freezing point depression of aqueous sodium chloride solutions', *Economic Geology*, 73(2), pp. 284–285.
- Rauf, S. *et al.* (2021) *Teori Keperawatan Medikal Bedah I*. Yayasan Penerbit Muhammad Zaini.
- Read, R.C. *et al.* (1960) 'Vascular effects of hypertonic solutions', *Circulation Research*, 8(3), pp. 538–548.
- Sagitha, I.G.E. *et al.* (2023) 'UJI STABILITAS SEDIAAN AMPISILLIN SULBAKTAM SETELAH REKONSTITUSI', *Pharma Xplore: Jurnal Sains dan Ilmu Farmasi*, 8(1), pp. 77–90.

- Seay, N.W., Lehrich, R.W. and Greenberg, A. (2020) 'Diagnosis and management of disorders of body tonicity—hyponatremia and hypernatremia: core curriculum 2020', *American Journal of Kidney Diseases*, 75(2), pp. 272–286.
- Sipkens, T.A. *et al.* (2022) 'Particle filtration efficiency measured using sodium chloride and polystyrene latex sphere test methods', *Scientific Data*, 9(1), p. 756.
- Travagli, V. (2018) 'Tonicity calculations: an aid to understanding', *J Pharm Prac Edu*, 1(1), p. 6.
- Umar, A.K. *et al.* (2019) 'Kahar method: a novel calculation method of tonicity adjustment', *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 11(Suppl 4), p. S635.
- Wang, Li *et al.* (2022) 'pH-responsive liposomes loaded with targeting procoagulant proteins as potential embolic agents for solid tumor-targeted therapy', *Molecular Pharmaceutics*, 19(5), pp. 1356–1367.
- Zwolinski, B.J., Eyring, H. and Reese, C.E. (1949) 'Diffusion and Membrane Permeability.', *The Journal of physical chemistry*, 53(9), pp. 1426–1453.

BAB 3

METODE STERILISASI

Oleh Istianatus Sunnah

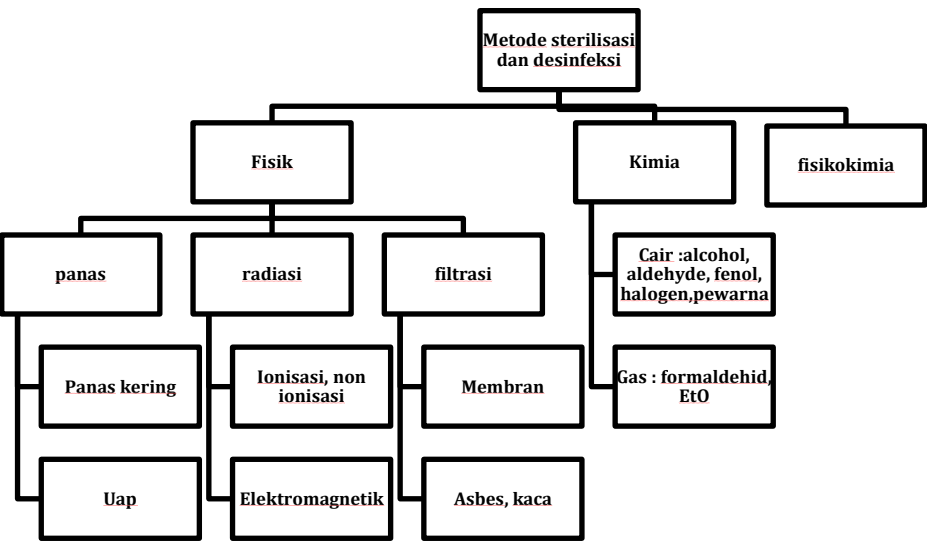
3.1 Pendahuluan

Sterilisasi merupakan kunci utama pada produk steril. Salah satu syarat produk steril seperti sediaan parenteral, sediaan injeksi, intravena, tetes mata, salep mata adalah bebas pirogen dan bebas partikel asing. Dalam rangka mencegah pirogen masuk ke dalam produk steril, maka produk tersebut harus disterilkan. Beberapa metode untuk menjaga produk terhindar dari mikroorganisme antara lain desinfeksi, sterilisasi, pembersihan, dekontaminasi. Metode tersebut memiliki perbedaan dalam proses dan hasil yang diperoleh. Desinfeksi merupakan menghilangkan mikroorganisme patogen pada benda mati kecuali bakteri. Pembersihan atau *cleaning* merupakan proses membersihkan benda serta permukaan benda menggunakan manual atau mekanis seperti deterjen atau produk enzimatik lain. Dekontaminasi merupakan proses penghilangan mikroorganisme patogen dari benda sehingga aman untuk digunakan atau dibuang. Sterilisasi merupakan proses untuk menghilangkan, membunuh, menonaktifkan agen biologis seperti jamur, bakteri, virus, spora yang dapat merusak kualitas dan kuantitas produk (Selvaraj, 2008). Tujuan dari kegiatan sterilisasi produk antara lain menjaga produk tetap steril sampai digunakan oleh pasien, mencegah adanya kontaminasi, mencegah adanya patogen yang dapat merusak produk, mencegah mikroorganisme bertahan dan berkembang biak dalam produk. Produk yang wajib dilakukan sterilisasi antara lain produk yang memberikan resiko tinggi terjadi infeksi bila terkontaminasi mikroorganisme

sebagai contoh injeksi, implan, produk-produk semi kritis seperti sediaan/ peralatan yang berhubungan dengan selaput lendir kulit seperti peralatan anestesi, endoskopi, laringoskopi (Selvaraj, 2008).

3.2 Metode Sterilisasi

Untuk mencegah mikroorganisme berkembang biak di dalam produk steril, perlu digunakan metode sterilisasi. Metode sterilisasi secara umum terbagi menjadi 3 yaitu sterilisasi secara fisika, kimia dan mekanik



Gambar 3.1. Metode sterilisasi (Selvaraj, 2008)

Sterilisasi metode fisika memiliki prinsip menghancurkan mikroorganisme menggunakan panas. Termasuk dalam sterilisasi secara fisika yaitu sterilisasi menggunakan panas seperti sterilisasi panas kering, panas basah, filtrasi, radiasi, ultrasonikasi dan vibrasi sonik. Sterilisasi secara kimia

menggunakan bahan-bahan kimia seperti alkohol, aldehid, formaldehid, halogen, fenol (Dastogeer, 2022).

3.2.1. Sterilisasi Fisika

Secara umum ringkasan pembagian metode sterilisasi sebagai berikut :

3.2.1.1. Sterilisasi panas

Sterilisasi dengan pemanasan terbagi menjadi 2 yaitu sterilisasi panas kering dan sterilisasi panas basah. Perbedaan metode sterilisasi keduanya pada suhu dan lama waktu yang digunakan.

3.2.1.1.1. Sterilisasi panas kering

Sterilisasi panas kering merupakan sterilisasi paling mudah, tidak rumit seperti metode sterilisasi yang lain. Metode sterilisasi ini menggunakan pemanasan suhu tinggi dan waktu sterilisasi lebih lama. Metode sterilisasi ini telah dikenalkan oleh Louis Pasteur. USP mensyaratkan untuk produk farmasi steril, harus disterilisasi dengan pemanasan kering pada suhu 160-170 °C selama 2-4 jam, sedangkan British Pharmacope mensyaratkan produk steril disterilisasi menggunakan panas kering 160°C tidak kurang dari 1 jam. Target sterilisasi panas kering adalah membunuh mikroba serta produk sampingannya seperti pirogen dan endotoksin (Swarbick, 2007).

Sterilisasi cara panas kering digunakan untuk bahan atau produk yang tahan pemanasan suhu tinggi seperti alat-alat gelas, alat-alat bedah, serbuk, parafin cair, lemak, minyak. Cara sterilisasi panas kering ini memiliki keuntungan antara lain : tidak banyak tekanan dan air di dalam alat sterilisasi, lebih nyaman saat bekerja, lebih efektif dibandingkan otoklaf, suhu tinggi dapat cepat tercapai, memiliki penetrasi panas yang baik dan dapat membunuh mikroorganisme dan bakteri patogen yang tidak dapat mati dengan metode sterilisasi yang lain.

Sterilisasi cara panas memiliki kekurangan antara lain : bahan yang terbuat dari plastik atau tidak tahan pemanasan, tidak dapat disterilkan menggunakan sterilisasi panas kering (Selvaraj, 2008). Tingginya suhu pada sterilisasi panas kering dapat menyebabkan kerusakan atau hangusnya bahan disebabkan oleh oksidasi (Swarbick, 2007). Untuk bahan yang terbuat dari gelas atau kaca dapat disterilkan menggunakan sterilisasi cara panas kering pada suhu 180°C selama 30 menit, atau 170°C selama 60 menit atau 160°C selama 2 jam. Beberapa contoh sterilisasi menggunakan panas kering antara lain sterilisasi insenerator, pembakaran (*flaming*), oven udara panas, sterilisasi menggunakan nyala api (api bunsen) dan radiasi infrared (Dastogeer, 2022).

Sterilisasi menggunakan insenerator umumnya digunakan untuk pembuangan limbah akhir di rumah sakit, di mana produk dimasukkan ke dalam alat insenerator kemudian dipanaskan sampai terbentuk abu. Sterilisasi dengan cara *flaming* merupakan sterilisasi menggunakan panas kering di mana bahan logam dipanaskan dalam nyala api dalam beberapa waktu. Metode ini tidak menjamin proses sterilisasi berjalan efektif. Sterilisaasi dengan nyala api bunsen merupakan sterilisasi panas kering dengan memasukkan instrumen ke dalam api bunsen sampai menjadi merah (menyala).

Sterilisasi dengan radiasi infrared di mana radiasi diserap kemudian diubah menjadi energi panas yang digunakan untuk proses sterilisasi. Proses sterilisasi ini umumnya digunakan pada sterilisasi alat-alat gelas dikemas dalam wadah tahan panas, dilewatkan pada lubang radiasi yang memiliki suhu 180°C dengan kecepatan yang dikendalikan. Sterilisasi cara ini umumnya digunakan pada produk steril jarum suntik atau kateter. Sterilisasi menggunakan oven udara panas digunakan untuk produk steril atau bahan yang tidak dapat disterilisasi menggunakan autoklav seperti sterilisasi alat gelas, cawan petri .

Sterilisasi cara ini umumnya menggunakan suhu 170°C selama 30 menit, atau 160°C selama 60 menit, 150°C selama 150 menit.

3.2.1.1.2. Sterilisasi panas basah

Sterilisasi ini menggunakan kombinasi panas dan uap untuk membunuh mikroorganisme. Metode sterilisasi ini menggunakan uap air bertekanan pada suhu 121°C . Prinsipnya tekanan tinggi dapat meningkatkan titik didih air sehingga tercapai suhu yang tinggi untuk membunuh mikroorganisme. Dengan tekanan tinggi, akan mempercepat penetrasi panas ke dalam material yang disterilkan serta uap air yang berada di dalam, sehingga terjadi koagulasi protein bakteri yang menyebabkan mikroba akan mengalami kegagalan fungsi secara irreversibel. Hal ini yang akan menyebabkan produk menjadi steril. Sterilisasi panas basah terbagi menjadi 3 yaitu sterilisasi dengan autoklaf (uap jenuh kering), sterilisasi menggunakan air mendidih (uap pada tekanan atmosfer) dan sterilisasi menggunakan air panas.

Terdapat 3 metode dalam sterilisasi panas basah yaitu (Dastogeer, 2022):

1. Dengan perebusan
Bahan / material disterilkan menggunakan cara direbus dalam air mendidih selama 10-15 menit. Metode ini dapat membunuh mikroorganisme kecuali spora bakteri dan jamur.
2. Dengan uap bebas
Uap bebas dihasilkan dari air yang direbus pada wadah tertutup untuk menampung uap tetapi tidak bertekanan. Air dapat mendidih, timbul uap tetapi suhu tidak mencapai 100°C .
3. Dengan uap terkompresi / bertekanan
Metode sterilisasi ini merupakan sterilisasi dengan autoklaf. Material yang dapat disterilisasi dengan metode ini antara lain media kultur bakteri, cairan, sediaan tetes mata, wadah, injeksi, cairan irigasi, sediaan steril yang dikemas dalam kaca tetapi memiliki penutup karet/ logam,

bahan infeksius, sarung tangan bedah, linen, pembalut (Dastogeer, 2022) seal plastik, wadah plastik (PIC/S, 2022).

Suhu yang digunakan untuk mensterilkan produk steril farmasi seperti cairan dan produk klinis berpori yaitu 134⁰C selama 3 menit atau 121⁰C selama 15 menit. Keuntungan dari sterilisasi menggunakan autoklaf yaitu lebih efektif untuk membunuh mikroorganisme dengan sistem penggumpalan/koagulasi protein bakteri dibandingkan dengan metode sterilisasi panas kering yang menggunakan prinsip oksidasi. Berikut tabel penggunaan suhu dan waktu pada sterilisasi menggunakan autoklaf

Tabel 3.1. Suhu dan waktu sterilisasi autoklaf

Suhu (⁰ C)	Tekanan (atm)	Waktu (menit)
121	2	15
126-130	2,5	10
134-139	3	5

(Moondra *et al.*, 2018)

3.2.1.2.Radiasi

Beberapa radiasi yang digunakan sebagai sterilisasi antara lain sinar gamma, sinar UV, radiasi partikulat. Target dari radiasi ini adalah DNA mikroba. Perbedaan mekanisme kerja dari keduanya antara lain pada sterilisasi dengan sinar gamma terjadi ionisasi dan menghasilkan radikal bebas, sedangkan pada sinar UV terjadi eksitasi. Sterilisasi radiasi sinar gamma dengan energi tinggi digunakan untuk sterilisasi pada produk industri yang tahan dengan pemanasan tinggi seperti instrumen bedah, benang jahit untuk pembedahan, salep, jarum suntik dan produk-produk farmasi kering. Sterilisasi menggunakan sinar UV memiliki energi yang rendah dan penetrasi panas yang kurang. Metode ini umum digunakan pada sterilisasi permukaan area kerja aseptik, sterilisasi pengolahan air, dan bukan untuk sterilisasi pada produk farmasi. Radiasi sinar UV menggunakan sinar dengan panjang gelombang 260 Nm. Dapat juga menggunakan lampu

merkuri dengan panjang gelombang 254 Nm. Sterilisasi sinar gamma menggunakan Co-60 (Cobalt 60) atau cesium -137. Penetrasi sinar pada sterilisasi sinar gamma dan sinar X lebih besar dibandingkan dengan elektron.

Keuntungan penggunaan sterilisasi dengan radian pengion pada beberapa produk farmasi antara lain efektif pada semua mikroorganisme, tidak terjadi kenaikan suhu, protokol konsisten dan dapat direproduksi, metode lebih mudah dikontrol dan divalidasi.

3.1.2.3 Filtrasi

Sterilisasi menggunakan metode filtrasi memiliki mekanisme kerja menghilangkan mikroorganisme bukan menghancurkannya. Metode sterilisasi filtrasi digunakan apabila bahan tidak dapat disterilkan dengan cara kimia maupun cara panas. Secara umum terdapat 2 jenis penyaring dalam proses sterilisasi yaitu (Selvaraj, 2008)

1. Penyaring dalam yang berupa serat atau butiran yang dikemas sebagai filter. Penyaring tersebut dapat terbuat dari tanah diatom, asbes, proselen, kaca.
2. Penyaring membran
Filter yang digunakan sebagai penyaring yaitu membran berpori dengan tebal 0,1 mm yang terbuat dari selulosa asetat, selulosa nitrat, polikarbonat, polivinilidena fluoride. Untuk filtrasi umumnya menggunakan membran dengan diameter 0,22 mm tetapi untuk penyaring sinter digunakan untuk cairan yang korosif, kental serta pelarut organik.

3.2.2 Metode Sterilisasi Kimia

Desinfeksi merupakan salah satu metode sterilisasi kimia. Desinfektan adalah bahan kimia yang memiliki kemampuan untuk menghancurkan bakteri patogen pada permukaan benda. Sterilisasi secara kimia menggunakan cairan atau gas. Cairan antiseptik dan desinfektan yang digunakan sebagai media pensteril harus memiliki syarat sebagai berikut :

1. Memiliki spektrum luas
2. Aktif terhadap pelarut organik
3. Aktif pada pH berapapun
4. Memiliki penetrasi yang tinggi
5. Tidak iritatif, tidak korosif, dan tidak toksik
6. Harus stabil
7. Menghancurkan mikroba dalam waktu yang singkat
8. Memiliki masa simpan yang panjang
9. Tidak memiliki bau yang tidak sedap
10. Tidak boleh meninggalkan residu
11. Meskipun diencerkan, tidak akan mempengaruhi efikasi
12. Tidak mahal

Faktor- faktor yang menentukan ketercapaian desinfeksi antara lain waktu kontak dengan desinfektan, suhu, konsentrasi bahan aktif yang digunakan, pelarut organik, jenis dan jumlah mikroba,. Klasifikasi desinfektan yang digunakan terbagi menjadi 3 :

1. Berdasarkan konsistensinya
Desinfektan cair : alkohol, fenol
Desinfektan gas : formaldehid, etilendioksid
2. Berdasarkan aktivitas spektrumnya
Aktivitas tinggi, sedang, rendah
3. Berdasarkan mekanisme aksinya
 - a. Mekanisme aksi pada membran sel bakteri contohnya alkohol, detergen
 - b. Denaturasi protein sel contohnya alkohol, fenol
 - c. Oksidasi gugus enzim sulfidril contoh halogen, perhidrol
 - d. Alkilasi gugus amino karboksil dan hidroksil contoh formaldehida
 - e. Merusak asam nukleat contohnya formaldehida

3.2.2.1 Alkohol

Alkohol dapat digunakan sebagai desinfektan karena memiliki mekanisme mengganggu membran sel bakteri serta

menyebabkan terjadinya koagulasi protein bakteri. Beberapa jenis alkohol yang digunakan sebagai desinfektan antara lain : etil alkohol, isopropil alkohol, metil alkohol. Etanol 70% lebih efektif membunuh mikroba dibanding dengan etanol absolut. Isopropil alkohol lebih disukai untuk antiseptik kulit dibandingkan dengan etanol. Metil alkohol dapat membunuh spora, jamur sehingga lebih berguna untuk desinfektan inokulasi. Desinfektan jenis alkohol memiliki kekurangan mudah menguap, menyebabkan iritasi dan mudah terbakar

3.2.2.2 Aldehida

Aldehida memiliki mekanisme sebagai desinfektan dengan alkilasi gugus amino, karboksil atau hidroksil yang akan merusak asam nukleat bakteri. Aldehid dapat membunuh mikroorganisme termasuk spora. Jenis aldehid yang dapat digunakan sebagai desinfektan yaitu formaldehid, gluteraldehid. Salah satu penggunaan golongan aldehid sebagai desinfektan yaitu formalin.

Formalin merupakan formaldehyde dengan konsentrasi 40% yang dapat digunakan sebagai desinfeksi permukaan, ruang kamar, kamar operasi, bangsal, fumigasi kamar. Fumigasi dapat dilakukan dengan merebus formalin, pemanasan paraformaldehid, mencampur formalin dengan kalium permanganat digunakan perabotan, tempat tidur, buku. Untuk mensterilkan logam dapat digunakan komposisi 10% formalin dengan 0,5% tetra borat. Sterilisasi termometer, stetoskop, bronkoskop, peralatan anestesi dapat disterilisasi menggunakan gluteraldehid 2% selama 3 jam pada pH basa. Desinfeksi wol direndam dengan formaldehyde 2% pada suhu 40⁰C selama 20 menit, sedangkan desinfeksi bulu hewan menggunakan formaldehyde 0,25% pada suhu 60⁰C selama 6 jam. Aldehid memiliki kekurangan mudah mengiritasi, meninggalkan residu, mudah menguap, dan aktivitasnya berkurang terhadap denaturasi protein bakteri, sedangkan gluteraldehyde harus dikombinasi dengan pH basa.

3.2.2.3 Fenol

Fenol memiliki mekanisme mengganggu membran sel bakteri, pengendapan protein bakteri serta inaktivasi enzim. Fenol konsentrasi tinggi bersifat desinfektan sedangkan fenol konsentrasi rendah bersifat antiseptik. Golongan fenol bersifat bakterisida, fungisida, mikobakterisidal tetapi inaktif terhadap spora dan virus. Fenol bersifat non aktif terhadap pelarut organik. Fenol korosif digunakan sebagai desinfektan pada lantai, bedpans, wadah limbah laboratorium. Beberapa jenis fenol yang digunakan sebagai desinfektan antara lain fenol 5%, kresol 1-5%, lisol 5%, hexachlorophene, chlorhexidin, chloroxilenol. Chlorhexidin digunakan sebagai irigasi luka dicampur dengan larutan isopropanol. Larutan tersebut juga dapat digunakan sebagai cuci tangan antiseptik. Untuk mendapatkan aktivitas spektrum yang lebih luas, klorheksidin glukonat 20% dikombinasikan dengan senyawa amonium kwaterner (Savlon). Golongan fenol yang memiliki sifat rendah iritasi dan efektif untuk bakteri gram positif yaitu klorooksilenol dan heksaklorofen. Desinfektan golongan fenol memiliki kekurangan bersifat toksik, iritatif pada kulit. Klorheksidin dapat dinonaktifkan oleh sabun anionik sedangkan klorosilenol dinonaktifkan oleh air keras.

3.2.2.4 Halogen

Mekanisme halogen sebagai desinfektan yaitu mengoksidasi enzim sulfidril. Klorin dengan air akan membentuk asam hipoklorit bersifat mikrobisida. Contoh senyawa klorin, hipoklorit, iodium, iodofor. Campuran 2 % iodium dalam alkohol 70% dapat berfungsi sebagai antiseptik. Povidon iodine merupakan iodofor yang berasal dari campuran antara iodium dengan polimer netral polivinil pirolidon. Netralisasi povidon iodine menggunakan alkohol 50%. Larutan povidon iodine 10% dapat digunakan sebagai desinfeksi kulit pasca operasi. Untuk desinfeksi lantai, dapat digunakan gas klorin yang dibuat dari larutan klorin dengan pengenceran 1: 10. Untuk dekontaminasi

tumpahan bahan infeksius dapat digunakan natrium hipoklorit 0,5% dengan perbandingan 1:10. Kerugian penggunaan klorin sebagai desinfektan yaitu bersifat korosif terutama pada bahan dari stainless steel, berwarna, inaktiv terhadap bahan organik.

3.2.2.5 Pewarna

Pewarna akridin memiliki mekanisme sebagai bakterisida pada sintesis asam nukelat bakteri. Contoh pewarna sebagai desinfektan yaitu pewarna anilin, pewarna akridin (akriflavin, aminakrin). Bahan ini dapat digunakan sebagai antiseptik secara topikal untuk luka bakar ringan.

3.2.2.6 Beta propiolacton (BPL)

Beta propiolacton (BPL) memiliki mekanisme sebagai agen pengalkilasi melalui jalur alkilasi gugus hidroksil dan karboksil. BPL berupa cairan tidak berwarna bau menyengat, merupakan produk kondensasi ketana dengan formaldehida. Mekanisme antibakteri pada BPL berdifat sporasida, berspektrum luas. Konsentrasi BPL 0,2% lebih efektif untuk sterilisasi dibandingkan dengan formaldehida, tetapi memiliki kekurangan bersifat karsinogen dan daya penetrasinya rendah.

3.2.2.7 Logam berat

Logam berat yang dapat digunakan sebagai media sterilisasi antara lain merkuri klorida, perak nitrat, garam merkuri organik seperti merkurohrome, tembaga sulfat. Logam berat ini memiliki mekanisme aksi sebagai bakteriostatik dengan cara mengendapkan protein bakteri serta oksidasi gugus sulfidril. logam tembaga memiliki aktivitas sebagai fungisida. Sebagai contoh untuk antiseptik pada luka bakar menggunakan sediaan topikal yang mengandung silver sulfadiazine yang mencegah kolonisasi bakteri pada luka bakar. Selain itu golongan merkuri dapat digunakan untuk membunuh virus serta pengawet serum dengan konsentrasi 1:500 sampai 1:1000. Desinfektan

jenis memiliki kekurangan harga mahal serta inaktiv terhadap bahan organik.

3.2.2.8 Ethylendioksida

Etilendioksida (EtO) memiliki aktivitas sebagai desinfektan, pengawet serta produk sterilisasi seperti formaldehida, BPL, metilbromid atau etilenimin. Mekanisme kerjanya pada proses alkilasi enzim, protein dan asam nukleat bakteri. EtO dapat membunuh bakteri *Bacillus subtilis* var. niger spora. Sterilisasi menggunakan EtO merupakan pilihan terbaik dibandingkan dengan sterilisasi menggunakan radiasi. EtO memiliki permeabilitas, difusi, penguapan, kompatibilitas yang lebih baik dibandingkan sterilisasi menggunakan formaldehid dan hidrogen peroksida. Kekurangan dari EtO menyebabkan terjadinya toksisitas.

3.3 Sterilisasi ruang bersih (*cleanroom*)

Ruang produksi sediaan steril terbagi menjadi 4 yaitu kelas A,B,C dan D dengan karakteristik sebagai berikut :

1. Kelas A merupakan zona kritis yang memiliki resiko tinggi misal ruang produk aseptik, ruang pengisian produk. Umumnya ruang ini memiliki aliran udara searah
2. Kelas B untuk persiapan aseptik merupakan ruang bersih sebelum ke ruang A dan memiliki tekanan udara yang harus selalu dikontrol.
3. Kelas C dan D merupakan ruang bersih untuk tahapan aseptik yang kurang kritis untuk persiapan produk dengan sterilisasi terminal.

Desinfeksi ruang bersih sangat penting karena digunakan untuk pembersihan kontaminasi permukaan terhadap bakteri. Desinfeksi ruang bersih terprogram harus dilakukan seefektif mungkin supaya tidak terdapat residu dari desinfektan dan mendeteksi adanya perubahan jenis flora mikroba serta resistensi mikroba dengan desinfektan (PIC/S, 2022).

Desinfektan dan produk antiseptik detergent untuk desinfeksi kelas A dan B, sebelum digunakan harus disterilkan terlebih dahulu. Untuk kelas C dan D, desinfektan dapat dilakukan pengenceran dengan produk steril dan hanya bisa disimpan pada periode tertentu dan memiliki sertifikat yang dikeluarkan oleh produsen produk steril. Fumigasi atau desinfeksi menggunakan uap seperti uap hidrogen peroksida dapat digunakan untuk desinfeksi permukaan ruang bersih/ *clean room*.

3.4 Evaluasi Desinfektan

Desinfektan yang digunakan harus dievaluasi secara berkala untuk mengetahui pengenceran yang dilakukan pada desinfektan tersebut efektif membunuh bakteri. Metode yang digunakan antara lain :

1. Metode Koch

Spora *Bacillus anthracis* dikeringkan kemudian diberikan desinfektan , dicuci dan dipindahkan ke medium padat.

2. Metode Walker Rideal

Metode ini tergantung pada perhitungan koefisien fenol. Koefisien fenol dari desinfektan yang diuji dihitung dengan cara rasio pengenceran desinfektan uji dengan pengenceran fenol pada kondisi tertentu. Metode ini memiliki kekurangan antara lain tidak menggunakan bahan organik, tidak untuk bakteri *Salmonella thypi*, waktu desinfeksi singkat, untuk evaluasi desinfektan jenis fenol saja.

3. Uji Chick Martin

Uji ini hampir sama dengan metode Walker Rideal yaitu menentukan koefisien fenol pada desinfektan. Perbedaannya pada metode ini, dibuat suspensi desinfektan. Organisme yang digunakan untuk pengujian yaitu *S thypi* dan *S aureus* dengan waktu kultur selama 30 menit.

4. Uji Kelsey Sykes

Uji ini digunakan untuk mengukur pengenceran yang tepat pada desinfektan. Tujuannya supaya dapat mengetahui stabilitas, kapasitas dan efektifitas desinfektan yang digunakan. Hasilnya dinyatakan ada pertumbuhan bakteri atau tidak kemudian jumlah organisme yang hidup dihitung dan dibandingkan dengan hasil pada inokulum. Hasil perhitungan didapatkan ME (microbisid effect). Nilai ME diperoleh dari mengurangi logaritma pertama dengan logaritma terakhir sehingga diperoleh pengurangan log desimal yang dinotasikan dengan ME (efek mikrobisida). ME dengan nilai 1 berarti 90% jumlah bakteri awal terbunuh sedangkan ME bernilai 2 berarti 99% bakteri telah terbunuh oleh desinfektan tersebut (Reybrouck, 1998).

5. In-use test (Uji Kelsey & Maurer)

Uji ini digunakan untuk memperkirakan jumlah organisme yang hidup dalam penggunaan desinfektan. Caranya desinfektan dilakukan pengenceran 1:10 yaitu 1 ml desinfektan dengan 9 ml nutrien broth steril. Sebanyak 10 tetes desinfektan yang diencerkan (atau sekitar 0,02 ml) diletakkan dalam 2 cawan petri berisi NB. Satu cawan petri diinkubasi pada suhu 37°C selama 3 hari, dan cawan petri lainnya diletakkan pada suhu kamar selama 7 hari. Jumlah pertumbuhan bakteri dievaluasi dan dihitung setelah diinkubasi. Apabila pada 5 tetesan di cawan petri tersebut terjadi pertumbuhan bakteri, maka desinfektan tersebut tidak layak digunakan.

DAFTAR PUSTAKA

- Dastogeer, K. (2022) 'Methods and techniques of sterilization; a review.', *The South Dakota journal of medicine and pharmacy*, 12(4), pp. 162–165.
- Moondra, S. et al. (2018) *Sterilization of Pharmaceuticals: Technology, Equipment, and Validation, Dosage Form Design Parameters*. Elsevier Inc. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814421-3.00014-2>.
- Niazi, S. (2009). Pharmaceutical Manufacturing Formulations. In *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations, Second Edition* (Vol. 6). <https://doi.org/10.1201/b14437-93>
- PIC/S (2022) 'Revised Annex 1 (Manufacture of Sterile Medicinal Products) To Guide To Good Manufacturing Practice for Medicinal Products', 2022(September 2022), pp. 1–58.
- Reybrouck, G. (1998) 'The testing of disinfectants', *International Biodeterioration and Biodegradation*, 41(3–4), pp. 269–272. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0964-8305\(98\)00024-9](https://doi.org/10.1016/S0964-8305(98)00024-9).
- Sandle, T. (2017). *Sterilization: Establishing the Process Pharmaceutical Manufacturing: Understanding Your Process Series Sterilization: Establishing the Process Tim Sandle*. June.
- Selvaraj, L. (2008) 'Sterilisation and Disinfection', in *Textbook of Microbiology for Paramedicals*, pp. 17–17. Available at: https://doi.org/10.5005/jp/books/11041_4.
- Strahl, M. O. (2014). Sterilization guidelines. In ICRC. ICRC. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(76\)90829-2](https://doi.org/10.1016/0002-9378(76)90829-2)
- Swarbick, J. (2007) *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Informa Healthcare USA, Inc.

BAB 4

UJI STERILITAS

Oleh Rose Intan Perma Sari

4.1 Pendahuluan

Keadaan steril adalah kondisi mutlak yang tercipta sebagai akibat penghancuran dan penghilangan semua mikro organisme hidup. Sterilisasi adalah suatu proses pengelolaan alat atau bahan yang bertujuan untuk menghancurkan semua bentuk kehidupan mikroba termasuk endospora yang dilakukan dengan proses kimia atau fisika. Proses sterilisasi merupakan hal yang paling utama dalam menentukan kesterilan dari sediaan akhir yang nantinya akan dibuat sehingga perlu dilakukan metode sterilisasi yang tepat dan sesuai dengan sifat masing - masing bahan, alat serta wadah yang akan digunakan.

Pengujian sterilitas dilakukan untuk produk farmasi steril seperti infus, injeksi, tetes mata, atau alat Kesehatan. Uji sterilitas memiliki banyak kekurangan seperti waktu inkubasi yang lama dan tergantung pada probabilitas. Probabilitas dalam uji sterilitas adalah kemungkinan yang kecil untuk mendeteksi tingkat kontaminasi yang rendah walaupun dalam betas produk yang homogen. Hasil uji sterilitas terkadang akan menghasilkan hasil “tidak steril”. Hal tersebut mengharuskan untuk memeriksa kembali hasil uji laboratorium atau pemeriksaan proses produksi untuk menentukan mengapa muncul hasil uji sterilitas yang “tidak steril”. Dari hasil pemeriksaan tersebut akan disimpulkan penyebab uji yang tidak steril baik berasal dari kesalahan laboratorium atau terjadi kontaminasi dalam proses pembuatan produk. Tujuan dari uji sterilitas adalah untuk menjamin bahwa

produk yang melalui proses pabrikasi tidak mengandung mikro organisme atau fakta terkontaminasi (Sandle, 2020).

Pengujian sterilitas dilakukan untuk produk - produk farmasi steril dan alat kesehatan dengan label steril. Sterilitas suatu produk ditentukan oleh tidak adanya mikroorganisme yang berkembang biak secara aktif ketika diuji dalam media kultur tertentu. Di Indonesia, pengujian sterilitas harus didasarkan pada Farmakope Indonesia Edisi VI Tahun 2020 dan persyaratan fasilitas uji tertuang pada Petunjuk Operasional Cara Pembuatan Obat yang Baik, Tahun 2012. Pengujian sterilitas dilakukan pada produk akhir dan merupakan salah satu kontrol kualitas produk sebelum dipasarkan. Uji sterilitas tidak dapat digunakan untuk menunjukkan sterilitas seluruh bets, tetapi dapat membantu untuk mengidentifikasi produk yang tidak steril pada suatu bets produk.

4.2 Kelemahan uji sterilitas

Uji sterilitas memiliki kelemahan diantaranya adalah hanya untuk mendeteksi keberadaan bakteri dan jamur, waktu inkubasi yang panjang yaitu selama 14 hari, dan hasilnya tergantung pada probabilitas. Hasil uji sterilitas yang memenuhi syarat tidak dapat menggambarkan secara keseluruhan bahwa seluruh produk steril, hal ini disebabkan karena jumlah sampel yang kecil yang diuji sehingga secara statistik tidak memberikan populasi yang signifikan untuk menjamin seluruh produk. Hasil pengujian yang gagal akan menyebabkan kemungkinan dilakukan pengulangan pengujian sehingga membutuhkan jumlah sampel lebih banyak yang mengakibatkan meningkatnya biaya yang dibutuhkan. Pengulangan pengujian juga membutuhkan waktu yang lebih panjang karena waktu inkubasi yang lama sehingga memperlambat dalam penentuan kualitas produk yang beredar (Sutton, 2012).

4.3 Metode Uji Sterilitas

Pengujian sterilitas dilaksanakan pada kondisi aseptik. Untuk mencapai kondisi tersebut, lingkungan pengujian harus dibuat sama seperti ketika uji sterilitas dilakukan. Tindakan pencegahan untuk mencegah kontaminasi tidak boleh mempengaruhi mikroba yang ada dalam pengujian. Kondisi pengerjaan, ketika uji dilakukan dimonitor secara berkala dengan melakukan sampling yang sesuai pada area kerja dan kontrol yang sesuai.

Metode uji sterilitas terbagi dua yaitu metode penyaringan membran dan metode inokulasi langsung. Metode penyaringan membran menjadi pilihan utama bila produk dapat difiltrasi untuk mengurangi resiko negatif palsu. Pada umumnya, media yang digunakan adalah media *Soybean Casein Digest* (SCD) dan *Fluid Thioglycollate Medium* (FTM). Media alternatif dapat digunakan dan disesuaikan jika sifat produk atau metode pembuatan menyebabkan mikro organisme sulit untuk tumbuh misalnya vaksin, produk darah dan lain-lain. Inkubasi dilakukan selama 4 hari. Untuk produk - produk yang memberikan kekeruhan, maka diperlukan tambahan tahapan reinokulasi selama 4 hari. Sebagian besar hasil uji sterilitas “tidak steril” hanya terjadi pada salah satu dari dua media. Sebanyak 55% terjadi pertumbuhan mikroba pada media SCD dan 39% pada media FTM serta hanya 9% yang tumbuh pada kedua media. Pertumbuhan mikroba terjadi antara inkubasi pada 7 dan 14 hari.

Tabel 4.1. Jumlah Minimum Sampel yang diuji sesuai dengan Jumlah Bahan dalam Bets

Jumlah wadah dalam bets*	Jumlah minimum wadah yang diuji untuk tiap media (kecuali dinyatakan lain)**
Sediaan Parenteral • Tidak lebih dari 100 wadah • Lebih dari 100, tetapi tidak lebih dari 500 wadah • Lebih dari 500 wadah • Untuk sediaan volume besar	• 10% atau 4 wadah, diambil yang lebih besar • 10 wadah • 2% atau 20 wadah, diambil yang lebih kecil • 2% atau 10 wadah, diambil yang lebih kecil
Zat Padat Antibiotik • Produk ruahan dalam kemasan < 5 • Produk ruahan dalam kemasan > 5 • Produk ruahan dan campuran Lihat Produk ruahan	• 20 wadah • 6 wadah • Lihat Produk ruahan
Sediaan mata dan sediaan lain yang tidak disuntikkan • Tidak lebih dari 200 • Lebih dari 200 wadah • Jika sediaan dalam bentuk wadah dosis tunggal, gunakan skema di atas untuk sediaan parenteral • Benang bedah dan peralatan bedah lainnya untuk penggunaan dokter hewan • Tidak lebih dari 100 bahan • Lebih dari 100, tetapi tidak lebih dari 500 bahan • Lebih dari 500 bahan	• 5% atau 2 wadah, diambil • 10 wadah • 2% atau 5 kemasan, diambil yang lebih besar, sampai total maksimum 20 kemasan. • 10% atau 4 bahan, diambil yang lebih besar • 10 bahan • 2% atau 20 bahan, diambil yang lebih kecil
Produk ruahan padat • Sampai 4 wadah • Lebih dari 4 wadah, tetapi tidak lebih dari 50 • Lebih dari 50	• Tiap wadah • 20% atau 4 wadah, diambil yang lebih besar • 2% atau 10 wadah, diambil yang lebih besar

Tabel 4.2. Jumlah Minimum yang Digunakan untuk Tiap Media

Isi per wadah Jumlah minimum yang digunakan	Isi per wadah Jumlah minimum yang digunakan
Larutan • Kurang dari 1 mL • 1-40 mL • Lebih dari 40 mL tidak lebih dari 100 mL • Lebih dari 100 mL • Larutan Antibiotik • Sediaan larut dalam air lainnya atau dalam isopropil miristat • Sediaan yang tidak larut, krim dan salep yang tersuspensi atau teremulsi	• Seluruh isi tiap wadah • Setengah isi tiap wadah, tetapi tidak kurang dari 1 mL 20 mL • 1 mL • Seluruh isi tiap wadah, sebanding dengan tidak kurang dari 200 mg • Gunakan isi tiap wadah yang sebanding dengan tidak kurang dari 200 mg
Zat Padat • Kurang dari 50 mg • 50 mg atau lebih, tetapi kurang dari 300 mg • 300 mg – 5 g • Lebih besar dari 5 g 500 mg	• Seluruh isi tiap wadah • Setengah isi tiap wadah, tetapi tidak kurang dari 50 mg • 150 mg Lebih • 500 mg
• Benang bedah dan peralatan bedah lainnya untuk penggunaan dokter hewan • Kapas/ perban (dalam kemasan) Benang bedah dan bahan sejenis yang dikemas untuk penggunaan sekali pakai	• 3 potongan untuk helai (panjang tiap potong 30 cm) • 100 mg per kemasan Seluruh alat, potong kecil – kecil atau diuraikan

4.4 Metode Inokulasi Langsung

4.4.1 Cairan

Pindahkan cairan dari wadah uji menggunakan pipet atau jarum suntik steril. Secara aseptik diinokulasikan sejumlah tertentu bahan dari tiap wadah uji ke dalam tabung media. Campur media dengan cairan tanpa aerasi berlebihan. Inkubasi

dalam media tertentu seperti yang tertera pada prosedur umum, selama tidak kurang dari 14 hari. Amati pertumbuhan pada media secara visual sesering mungkin sekurangnya pada hari ke-3 atau ke-4 atau ke-5, pada hari ke-7 atau ke-8 dan pada hari terakhir dari masa uji.

Jika zat uji menyebabkan media menjadi keruh sehingga ada atau tidaknya pertumbuhan mikroba tidak segera dapat ditentukan secara visual, pindahkan sejumlah memadai media ke dalam tabung baru berisi media yang sama, sekurangnya 1 kali antara hari ke-3 atau ke-7 sejak pengujian dimulai. Lanjutkan inkubasi media awal dan media baru selama total waktu tidak kurang dari 14 hari sejak inokulasi awal (Anonim, 1995).

4.4.2 Zat padat

Ambil sejumlah tertentu produk dalam bentuk padat kering (atau yang terlebih dahulu dibuat larutan atau suspensi dalam cairan pengencer steril) sesuai dengan tidak kurang dari 300 mg tiap wadah atau seluruh isi wadah jika tiap isi kurang dari 300 mg. Inokulasikan ke dalam masing-masing tidak kurang dari 40 ml media Tioglikolat cair dan Soybean - Casein Digest Medium. Jumlah wadah dan kondisi inkubasi sama seperti yang tertera pada cairan (Lachman, 1986).

4.4.3 Alat kesehatan steril

Ketentuan umum digunakan untuk alat kesehatan steril yang diproduksi dalam lot, masing-masing terdiri dari sejumlah unit. Ketentuan khusus digunakan untuk alat kesehatan steril yang diproduksi dalam jumlah kecil atau dalam unit individu yang akan mengalami kerusakan bila dilakukan uji sterilitas biasa. Untuk alat seperti itu, harus dilakukan modifikasi yang sesuai dan dapat diterima pada uji sterilitas.

Untuk alat yang bentuk dan ukurannya memungkinkan dicelupkan keseluruhan ke dalam tidak lebih dari 1000 ml media, uji alat utuh menggunakan media yang sesuai, inkubasi seperti

yang tertera pada prosedur umum. Lakukan seperti yang tertera pada cairan.

Untuk alat yang mempunyai pipa atau saluran seperti alat transfusi atau infus atau yang ukurannya menyebabkan pencelupan tidak dapat dilakukan dan hanya saluran cairannya yang harus steril, bilas lumen masing-masing dari 20 unit dengan jumlah cukup menggunakan media Tioglikolat Cair dan Soybean-Casein Digest Medium hingga diperoleh kembali tidak kurang dari 15 ml tiap media, dan inkubasi dengan tidak lebih dari 100 ml masing-masing media seperti yang tertera pada prosedur umum. Untuk alat dan lumen yang sangat kecil sehingga media Tioglikolat Cair tidak mengalir, gunakan media Tioglikolat alternatif, tetapi inkubasi dilakukan secara anaerob.

Jika karena ukuran dan bentuk alat tidak dapat diuji dengan cara pencelupan, keseluruhannya ke dalam tidak lebih dari 1000 ml media, uji bagian alat yang paling sulit disterilisasi, jika mungkin lepaskan 2 atau lebih bagian yang paling dalam dari alat. Secara aseptik pindahkan bagian tersebut ke dalam sejumlah tertentu tabung berisi tidak kurang dari 1000 ml media yang sesuai. Inkubasi seperti yang tertera pada prosedur umum, lakukan penetapan seperti yang tertera pada cairan.

Jika spesimen uji dalam media mempengaruhi uji karena bakteriostatik atau fungistatik, bilas seksama alat dengan cairan pembilas sesedikit mungkin seperti yang tertera pada cairan pengencer dan pembilas. Peroleh kembali cairan bilasan dan uji seperti yang tertera pada Alat kesehatan dalam prosedur uji menggunakan penyaringan membrane (Lachman, 1986).

4.5 Metoda Penyaringan Membran

Jika teknik penyaringan membran digunakan untuk bahan cair yang dapat diuji dengan cara inokulasi langsung ke dalam media uji, uji tidak kurang dari volume dari jumlah seperti yang tertera pada pemilihan spesimen uji dan masa inkubasi.

Peralatan: unit penyaring membran yang sesuai terdiri dari satu perangkat yang dapat memudahkan penanganan bahan uji secara aseptik dan membran yang telah diproses dapat dipindahkan secara aseptik untuk inokulasi ke dalam media steril ke dalam penyaringnya dan membran diinkubasi in situ. Membran yang sesuai umumnya mempunyai porositas 0,45 μm , dengan diameter lebih kurang 47 mm, dan kecepatan penyaringan air 55 ml sampai 75 ml permenit pada tekanan 70 cmHg. Unit keseluruhan dapat dirakit dan disterilkan bersama dengan membran sebelum digunakan atau membran dapat disterilkan terpisah dengan cara apa saja yang dapat mempertahankan karakteristik penyaring dan menjamin sterilitas penyaring dan perangkatnya (Lachman, 1986).

4.6 Metode Uji Fertilitas

Tetapkan sterilitas tiap lot media dengan menginkubasikan sejumlah wadah yang mewakili, pada satu dan selama waktu yang tertera pada uji. Lakukan uji fertilitas terhadap tiap lot media dari tiap autoklaf dengan menginokulasikan duplo wadah tiap media secara terpisah dengan 10 mikroba hingga 100 mikroba viabel dari tiap galur yang tertera dalam tabel, dan diinkubasi pada kondisi yang sesuai.

Media uji memenuhi syarat jika terjadi pertumbuhan yang nyata dalam semua wadah media yang diinokulasi dalam kurun waktu 7 hari. Penetapan dapat dilakukan simultan dengan media uji untuk pengujian sterilitas. Uji sterilitas dinyatakan tidak absah, jika media uji menunjukkan respon pertumbuhan yang tidak memadai. Jika media segar tidak digunakan dalam waktu 2 hari, simpan dalam tempat yang gelap, lebih baik pada suhu 20 hingga 25 $^{\circ}\text{C}$. Jika media siap pakai simpan dalam wadah yang tidak tertutup kedap, dapat digunakan jika selama tidak kurang dari 1 bulan, dengan ketentuan media diuji dalam kurun waktu 7 hari sebelum penggunaan dan indikator warna memenuhi syarat.

Jika disimpan dalam wadah tertutup, media dapat digunakan selama tidak lebih dari 1 tahun, dengan ketentuan fertilitas media diuji setiap 3 bulan dan indikator warna memenuhi syarat (Gennaro, 1998).

4.7 Bakteriostatik dan Fungistatik

Sebelum melakukan uji sterilitas cara inokulasi langsung terhadap suatu bahan, tetapkan tingkat aktivitas bakteriostatik dan fungistatik dengan prosedur, buat pengenceran biakan bakteri dan jamur tidak kurang dari galur mikroba seperti yang tertera pada uji fertilitas. Inokulasi media uji fertilitas dengan 10 mikroba hingga 100 mikroba viabel, gunakan volume media yang tertera pada tabel jumlah dan untuk bahan cair pada pemilihan spesimen uji dan masa inkubasi. Tambahkan sejumlah tertentu bahan ke dalam setengah dari jumlah wadah yang mengandung inokulum dan media. Inkubasi wadah pada suhu dan kondisi seperti yang tertera dalam tabel selama tidak kurang dari 7 hari. Jika pertumbuhan mikroba uji dalam campuran media bahan secara visual sebanding dengan pertumbuhan dalam tabung kontrol, gunakan jumlah media seperti yang tertera pada tabel jumlah untuk bahan cair dalam pemilihan spesimen uji dan masa inkubasi.

Jika bahan yang diuji dengan cara seperti di atas adalah bakteriostatik atau fungistatik, gunakan sejumlah zat penetral steril yang sesuai, jika tersedia. Kesesuaian zat penetral ditetapkan seperti yang tertera pada uji di bawah ini. Jika zat penetral tidak tersedia, tetapkan jumlah bahan dan media. Ulangi pengerjaan di atas, gunakan sejumlah tertentu bahan dan volume media yang lebih besar untuk menetapkan perbandingan bahan dan media yang tidak merugikan pertumbuhan mikroba uji.

Jika sejumlah tertentu bahan dalam 250 ml media masih mempunyai daya bakteriostatik dan fungistatik, kurangi jumlah bahan hingga diperoleh jumlah maksimum yang tidak

menghambat mikroba uji dalam 250 ml media. Untuk cairan dan suspensi yang jumlahnya kurang dari 1 ml, perbesar jumlah media hingga cukup untuk mengencerkan dan mencegah hambatan pertumbuhan. Untuk bahan padat yang tidak segera larut atau dapat terdispersi, jika jumlahnya kurang dari 50 mg, perbesar jumlah media hingga cukup untuk mengencerkan untuk mencegah hambatan pertumbuhan. Dalam tiap kasus, gunakan perbandingan jumlah bahan dan media yang telah diketahui untuk uji sterilitas.

Jika digunakan penyaringan membran, buat perbandingan yang sama menggunakan sejumlah tertentu bahan uji dan cairan pengencer dan pembilas yang sesuai, bilas membran 3 kali, tiap kali dengan 100 ml cairan pengencer dan pembilas. Inokulasikan sejumlah tertentu mikroba viabel pada cairan pengencer dan pembilas yang tertera yang digunakan untuk menyaring bahan uji dan pada cairan pengencer dan pembilas saja. Pertumbuhan mikroba uji dari membran digunakan untuk menyaring bahan diikuti cairan pengencer dan pembilas yang telah diinokulasi secara visual sebanding dengan pertumbuhan dari membran yang hanya digunakan untuk menyaring cairan pengencer dan pembilas yang telah diinokulasi (Anonim, 1995).

4.8 Penafsiran Hasil Uji Sterilitas

Tahapan pertama pada interval waktu tertentu dan pada akhir periode inkubasi, amati isi semua wadah akan adanya pertumbuhan mikroorganisme seperti kekeruhan dan atau pertumbuhan pada permukaan. Jika tidak terjadi pertumbuhan, maka bahan uji memenuhi syarat. Jika ditemukan pertumbuhan mikroba, tetapi peninjauan dalam pemantauan fasilitas pengujian sterilitas, bahan yang digunakan, prosedur pengujian dan kontrol negatif menunjukkan tidak memadai atau teknik aseptik yang salah digunakan dalam pengujian, tahap pertama dinyatakan tidak absah dan dapat diulang. Jika pertumbuhan mikroba

teramati tetapi tidak terbukti uji tahap pertama tidak absah, lakukan tahap kedua.

Pada tahapan ke dua, Jumlah spesimen uji yang diseleksi minimum dua kali jumlah tahap pertama. Volume minimum tiap spesimen yang diuji dan media dan periode inkubasi sama dengan tertera pada tahap pertama. Jika tidak ditemukan pertumbuhan mikroba, bahan yang diuji memenuhi syarat. Jika ditemukan pertumbuhan, hasil yang diperoleh membuktikan bahwa bahan uji tidak memenuhi syarat. Jika dapat dibuktikan bahwa uji pada tahap kedua tidak absah karena kesalahan atau teknik aseptik tidak memadai, maka tahap kedua diulang (Gennaro, 1998).

4.9 Hasil Negatif Palsu dan Hasil Positif Palsu

Hasil negatif palsu dari uji inokulasi langsung juga dapat terjadi sebagai hasil aktivitas utuh antibakteri dalam jumlah produk. Tambahan untuk produk-produk itu yang bertindak sebagai agen bakteriostatik telah termasuk dalam tujuan ini, begitu efek dapat timbul dari pH yang sangat rendah, komponen garam tinggi atau aktivitas antibakteri bahan obat itu sendiri. Demikian efek antimikroba dapat ditentukan dengan pemasukan mikroorganisme viabel ke dalam tube medium kultur dengan dan tanpa pengenceran bertingkat dari inokulum produk. Jika pertumbuhan dapat dibandingkan terjadi dalam semua tube, produk yang bukan antimicrobial (paling kurang melawan mikroba khusus yang digunakan). Jika pertumbuhan kurang terjadi dalam beberapa tube yang mengandung inokulum produk, bahan penginaktivasi khusus harus digunakan dalam uji selanjutnya atau ratio pengenceran harus ditentukan yang akan membiarkan mikroorganisme ada untuk tumbuh. Lebih disukai, prosedur filtrasi akan digunakan begitu produk dapat disaring dari mikroorganisme viabel ditahan pada filter.

Hasil negatif palsu juga dapat diperoleh jika populasi mikrobial lebih kecil dimana inokulum diambil dari produk yang tidak mengandung mikroba. Karena produk lebih terpapar proses sterilisasi, ini menganggap bahwa populasi mikroba dapat dikurangi dengan cepat, tetapi tidak seluruhnya. Pengurangan ini akan lebih disukai terjadi dengan metode sterilisasi marginal atau dengan prosedur aseptik. Meskipun secara idealnya, ini tidak terjadi sama sekali. Begitu hasil negatif palsu, cara mengatasi yang paling baik dengan memperbaiki realibility proses sterilisasi, tetapi dalam uji mereka dapat ditentukan dengan peningkatan jumlah ukuran sampel.

Hasil positif palsu dapat disebabkan oleh inadvertent kontaminasi selama pengujian. Hasil kesalahan palsu dapat dihilangkan dengan penggunaan secara hati-hati dan cukup personil yang bekerja telah dilatih dalam sifat kontrol lingkungan. Umumnya, hasil ini diharapkan terjadi kurang dari 1% dari waktu. Meskipun ada pembatasan, uji secara normal valid untuk mendeteksi kegagalan sterilisasi. Pembatasan uji sebaiknya dikenali, namun demikian, uji sebaiknya tidak mengharapkan informasi lebih banyak daripada desain yang diperbolehkan sendiri. USP merekomendasikan bahwa uji telah ditampilkan pada interval untuk konversi prosedur sterilisasi berkelanjutan (Groves, 1989).

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, (1995), *Farmakope Indonesia, Edisi IV*, Depkes RI, Jakarta.
- Gennaro, A.R., (1998), *Remington's Pharmaceutical Science*, 18th Edition, Marck Publishing Co, Easton.
- Groves, M. J., (1989), *Parenteral Technology Manual*, Second Edition, Interpharm Press.
- Lachman, L, et all, (1986), *The Theory and Practise of Industrial Pharmacy*, Third Edition, Lea and Febiger, Philadelphia.
- Sandle, T. (2020). *How to Investigate Sterility Test Failures*.
<https://www.researchgate.net/publication/342109941>
- Sutton, S.W., and L. Jimenez. (2012). A review of reported recalls involving microbiological control 2004 2011 with emphasis on FDA considerations of "Objectionable Organisms"
- .

BAB 5

PEMBAWA DAN ZAT TAMBAHAN PRODUK STERIL

Oleh Herliningsih

5.1 Pendahuluan

Produk steril dapat berupa larutan, emulsi, suspensi atau serbuk yang harus dilarutkan atau disuspensikan terlebih dahulu sebelum digunakan, yang disuntikan melalui kulit dengan cara merobek jaringan ke dalam kulit, menembus satu atau lebih lapisan kulit dengan menggunakan alat suntik. (Tungadi, 2017)

Pelarutan serbuk steril pada obat antimikroba parenteral dalam bentuk sediaan injeksi kering, sehingga sebelum digunakan harus dilarutkan terlebih dahulu dengan menggunakan pelarut. (Ramadheni, Tobat and Zahro, 2016)

Pada proses pencampuran medium pelarut atau pembawa ke dalam masa serbuk kering sehingga menghasilkan zat tersuspensi atau terlarut. Jika berlangsung secara terus menerus dapat menjadi salah satu pemicu terjadinya resistensi bakteri terhadap antibiotik tertentu (Ramadheni, Tobat and Zahro, 2016).

5.2 Pembawa Produk Steril

Pembawa dalam sediaan steril cair tidak memiliki aktivitas terapeutik maupun toksisitas. Pembawa harus memenuhi uji pirogen dan uji endotoksin bakteri (Depkes RI, 2009)

Kebanyakan larutan parenteral adalah larutan dalam air, karena cocok, dapat kompatibel fisiologik dengan jaringan badan. Aqua pro iniektionem merupakan pelarut pilihan untuk larutan injeksi, harus dibuat baru dan harus bebas pirogen (Tungadi, 2017).

5.2.1 Syarat- syarat Pembawa

- a. Harus inert secara farmakologi
- b. Tidak toksik dalam jumlah yang disuntikan
- c. Tidak mengganggu khasiat obat
- d. Tidak bereaksi untuk identifikasi dan penetapan kadar
- e. Tidak mempengaruhi aktivitas obat
- f. Tidak mengiritasi

5.2.2 Klasifikasi Sediaan Injeksi

- a. Larutan sejati dengan pembawa air
- b. Larutan sejati dengan pembawa minyak
- c. Larutan sejati dengan pembawa campuran
- d. Suspensi dengan pembawa air
- e. Suspensi dengan pembawa minyak
- f. Emulsi steril
- g. Serbuk kering dilarutkan dengan air.

5.2.3 Pembawa Produk Steril

Jenis- Jenis Pembawa:

1. Pembawa Air

- a. Air Untuk Injeksi (*Water For Injection*)

Syarat:

- a) Bebas pirogen
- b) Total zat padat tidak lebih dari 1 mg per 100 ml air untuk injeksi
- c) Tidak boleh mengandung zat tambahan.

Menurut FI III air untuk injeksi adalah air suling segar yang disuling kembali untuk pelarut dalam pembuatan sediaan obat suntik, yang akan disterilkan sesudah dibuat. Air untuk obat suntik hanya dapat digunakan dalam waktu 24 jam sesudah penampungan disimpan dalam wadah dari gelas streril dan bebas pirogen.

b. Air Steril Untuk Injeksi (*Steril Water For Injection*)

Air untuk obat suntik yang telah disterilkan dan dikemas dalam wadah dosis tunggal dengan ukuran 500-1000 ml.

Syarat:

- a) Steril
- b) Bebas pirogen
- c) Bebas dari zat tambahan lain dan anti mikroba

Dalam penggunaan air di tambahkan secara aseptis ke dalam vial obat untuk melarutkan obat suntik yang diinginkan.

c. *Bacteriostatic Water For Injection*

Merupakan air steril untuk obat suntik yang mengandung satu atau lebih zat anti mikroba yang sesuai.

Syarat:

- a. Pada etiket harus tertera nama dan perbandingan anti mikroba yang dikandung
 - b. Digunakan sebagai pembawa steril dalam sediaan obat suntik dengan volume kecil
 - c. Penggunaan secara parenteral
 - d. Volume pelarut yang dipakai harus lebih kecil dari 5 ml.
- d. *Sodium Chloride Injection*, USP adalah larutan steril dan isotonik natrium klorida dalam air untuk obat

suntik. Tidak mengandung zat antimikroba. Kandungan ion Na dan Cl dalam obat suntik kurang lebih 154 mEq per liter. Larutan ini dapat digunakan sebagai pembawa steril dalam pembuatan larutan atau suspensi obat untuk pemberian secara parenteral.

- e. *Bacteriostatic Sodium Chloride Injection*, USP merupakan larutan steril dan isotonis natrium klorida dalam air untuk obat suntik. Mengandung satu atau lebih zat antimikroba yang sesuai dan harus tertera dietiket. Kadar sodium klorida sebesar 0,9% untuk membuat larutan yang isotonik. Untuk *bacteriostatic water for injection*, larutan ini harus dikemas dalam wadah yang tidak lebih besar 30 mL.
- f. *Ringer's Injection*, USP merupakan larutan steril natrium klorida, kalium, klorida dan kalsium klorida dalam air untuk obat suntik. Larutan ini digunakan sebagai pembawa untuk obat lain atau digunakan secara tunggal sebagai penambah elektrolit dan penambah cairan.
- g. *Lactated Ringer's Injection*, USP, mengandung zat-zat yang sama dengan larutan Ringer tetapi dengan konsentrasi berbeda dan mengandung natrium laktat. Obat suntik ini merupakan penambah cairan dan elektrolit serta pengalkalis sistemik.

2. Pembawa Bukan Air

- a. Pembawa Minyak

Syarat:

- a) Netral
- b) Tidak boleh mengandung minyak mineral
- c) Bilangan Asam 0,2- 0,9
- d) Bilangan iodium 79- 128

- e) Bilangan penyabunan 185-200
- f) Jernih pada suhu 10°C
Contoh: Minyak jagung, minyak biji kapas, minyak kacang tanah, minyak wijen, minyak zaitun, minyak jarak.
- b. Pembawa Lain, seperti alkohol, propilen glikol, gliserin, polietilenglikol, etil alkohol.
Batasan- batasan yang ditetapkan oleh USP untuk minyak lemak nabati yang dapat digunakan pada produk parenteral. Antara lain harus tetap jernih bila didinginkan sampai 10°C untuk menjamin kestabilan dan kejernihan produk obat suntik selama penyimpanan di lemari pendingin. Minyak tidak boleh mengandung minyak mineral atau parafin karena zat tersebut tidak diabsorpsi jaringan tubuh. Hal terpenting obat suntik berminyak diberikan lewat rute intramuskular

3. Pembawa Isotonik Berair

Pembawa isotonik berair banyak digunakan dalam sediaan steril. Larutan yang banyak digunakan adalah injeksi larutan NaCl 0,9% yang disterilisasi dan dikemas dalam wadah dosis tunggal berukuran tidak lebih 1000 mg. Pembawa isotonik lain meliputi injeksi ringer, injeksi dekstrosa 5%, dan injeksi ringer laktat (Depkes RI, 2009).

5.2.4 Zat Terlarut

Zat kimia yang terlarut yang dilarutkan dalam pembawa harus memiliki kualitas USP atau lebih baik dari kualitas USP, karena kontaminan zat-zat tersebut dapat:

- a. Mengubah keterlarutan dan ketercampuran zat terlarut lain.
- b. Menyebabkan reaksi kimia katalitik

- c. Menyebabkan toksisitas pada pasien.

Zat terlarut yang paling aman sudah tersedia dalam sediaan farmasi jadi, bebas dari kontaminan mikroba dan pirogen. Zat terlarut yang merupakan bahan aktif yaitu obat-obat yang memberikan efek terapeutik (Tungadi, 2017).

5.3 Zat Tambahan Produk Steril

5.3.1 Pengertian Zat Tambahan

Zat tambahan merupakan zat yang ditambahkan pada suatu sediaan untuk mempertinggi kegunaan, kemantapan, keawetan, dan sebagai zat warna, dimana jumlah yang digunakan tidak membahayakan, tidak mengganggu, dan tidak mengurangi khasiat obat.

USP mengizinkan penambahan bahan tambahan yang sesuai pada sediaan resmi yang ditujukan pada sediaan injeksi untuk meningkatkan stabilitas atau disetujui penggunaannya sepanjang bahan tersebut tidak dilarang oleh monografi bahan obat

5.3.2 Syarat Zat Tambahan

- a. Tidak toksik dalam jumlah yang diberikan kepada pasien
- b. Tidak boleh mengganggu kemanjuran terapetis maupun pengujian senyawa terapetis aktif
- c. Harus ada dan aktif jika diperlukan selama waktu dapat digunakan produk tersebut.

5.3.3 Tujuan Penambahan Zat Tambahan Pada Sediaan Parenteral

- a. Menjaga kelarutan obat

- b. Menjaga stabilitas fisika dan kimia bahan obat
- c. Menjaga sterilitas larutan untuk sediaan dosis ganda
- d. Mengurangi rasa nyeri dan iritasi pada saat penyuntikan (Tungadi, 2017).

5.3.4 Komponen Zat Tambahan

1. Antioksidan

Antioksidan merupakan zat yang mempunyai oksidasi potensial lebih kecil daripada obat. Sebagai antioksidan yang sering dipakai adalah Natrium Metabisulfit. Zat-zat yang mudah dioksidasi adalah adrenalin, morfin, asam askorbikum. Untuk mencegah oksidasi dapat pula digunakan zat pengkkelat seperti etilen diamin tetra asetat (EDTA) 0,01-0,075% yang akan membentuk senyawa kompleks dengan logam berat yang merupakan katalisator oksidasi.

Garam- garam sulfurdioskida, termasuk bisulfit, metasulfit dan sulfit adalah yang paling umum digunakan sebagai antioksidan. Selain itu dapat digunakan:

- a. Asam askorbat 0,1%
- b. Butilhidroksi Anisol (BHA) 0,02%
- c. Butilhidroksi Toluen (BHT) 0,02%
- d. Natrium Bisulfit 0,15%
- e. Natrium Metabisulfit 0,2%
- f. Sistein
- g. Monotioglisiril
- h. Tokoferol 0,5%

Tujuan Penambahan Antioksidan:

Mencegah teroksidasinya zat aktif agar tidak terjadi penguraian secara kimia dan perubahan khasiat farmakologi (Tungadi, 2017).

2. Bahan Antimikroba atau Pengawet

- a. Benzalkonium klorida (0,001%)
- b. Benzil alkohol (1-2%)

- c. Klorobutanol (0,2-0,5%)
- d. Metakreosol
- e. Timerosol (0,01%)
- f. Klorokresol (0,1-0,2%)
- g. Kresol (0,3-0,5%)
- h. Butil p-hidroksibenzoat
- i. Metil p-hidroksibenzoat (0,18%)
- j. Profil p-hidroksibenzoat
- k. Fenil etil alkohol (0,25-0,5%)
- l. Fenol (0,5%)
- m. Fenil merkuri nitrat (0,001-0,002%)
- n. Fenil merkuri asetat (0,001-0,002%)
- o. Benzethonium klorida (0,01%)

(Shah *et al.*, 2020)

Benzil alkohol merupakan salah satu pengawet yang bisa digunakan untuk dosis ganda (*multiple doses*). Benzil alkohol digunakan untuk sediaan optalmik atau parenteral sebagai pengawet antimikroba sampai dengan konsentrasi 2%. Benzil alkohol bersifat bakteriostatik dan digunakan sebagai pengawet antimikroba melawan bakteri, jamur, kapang dan khamir. Aktivitas antimikroba benzil alkohol terjadi pada pH di bawah 5, aktivitas sedikit ditunjukkan diatas pH 8. Aktivitas berkurang karena adanya surfaktan nonionik, seperti polisorbat 80, berkurangnya aktivitas ini masih lebih kecil bila di dibandingkan dengan ester hidroksibenzoat atau senyawa ammonium kuarterner (Shah *et al.*, 2020).

Syarat pengawet:

- a. Memenuhi syarat farmakope
- b. Efektif sebagai bakteriostatik dan bakterisid
- c. Tersatukan dengan zat berkhasiat
- d. Larut baik dalam pembawa yang di pakai

- e. Tidak mengganggu penetapan kadar zat berkhasiat.

3. Buffer

Perubahan pH dapat terjadi selama penyimpanan karena terjadinya reaksi degradasi dalam sediaan sendiri, interaksi dengan wadah (gelas atau karet), terlarutnya gas atau uap, maka itu perlu suatu larutan dibuffer.

Dalam membuffer perlu dicari buffer yang cocok yaitu kapasitas buffer nya mampu menjaga pH untuk kestabilan obat dalam larutan selama disimpan dan mudah dirubah ke pH fisiologi dari darah yaitu pH 7,4. Di atas pH 9 sering terjadi nekrosis jaringan, sedangkan pH di bawah 3 dapat menimbulkan rasa sakit. Untuk intravena pH yang cocok adalah 3-10,5 hal ini dikarenakan darah mempunyai sistem buffer yang baik, sedangkan melalui rute yang lain antara 4-9.

- a. Asam Asetat dan garamnya, kadarnya(1-2%), pH 3,5-5,7
- b. Asam Sitrat dan garamnya, kadarnya (1-5%), pH 2,5-6
- c. Asam Fosfat dan garamnya, kadarnya 0,8-2%, pH 6-8,2
- d. Asam glutamat dan garamnya, kadarnya 1-2%, pH 8,2-10,2.

4. Bahan Pengkhelat

- a. Garam Etilendiamintetraasetat (0,01-0,05%)
- b. Dinatrium Edetat
- c. Kalsium Dinatrium Edetat
- d. Tetranatrium Edetat.

5. Gas Inert

- a. Nitrogen
- b. Argon

6. Bahan Penambah kelarutan

Untuk menaikkan kelarutan obat digunakan:

- a. Pelarut organik yang mau dicampur dengan air seperti: etanol, propilen glikol, gliserin.

- b. Surface active agent (s.a.a) terutama nonionik.
- c. Etilendiamin untuk menambah kelarutan teofilin.
- d. Dietilamin untuk menambah kelarutan barbital.
- e. Niasinamid dan salisilat natricus untuk menambah kelarutan vitamin B2.
- f. Kretaini, niasinamid dan lecithine digunakan untuk menambah kelarutan steroid.

7. Surfaktan

- a. Polioksietilen
- b. Sorbitan monooleat (0,05-0,25%)

8. Bahan Pengisotonis

- a. Dekstrosa (4-5%)
- b. NaCl
- c. Sodium Chloride (0,5-0,9%)
- d. Natrium sulfat (1,6%)

9. Bahan Pelindung

- a. Dekstrosa
- b. Laktosa
- c. Maltosa
- d. Albumin serum manusia

10. Bahan Penyerbuk

- a. Laktosa (1-8%)
- b. Manitol (1- 10%)
- c. Sorbitol
- d. Gliserin

11. Bahan Pensuspensi

- a. Metilselulosa
- b. PEG
- c. Gelatin
- d. CMC Na

DAFTAR PUSTAKA

- Depkes RI, I. (2009) 'Suplemen I Farmakope Indonesia Edisi IV', *Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*, p. 1470.
- Ramadhani, P., Tobat, S.R. and Zahro, F. (2016) 'Analysis of Parenteral Antimicrobial Usage in Patients with Urinary Tract Infection at dr. M. Djamil Padang Hospital', *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 5(3), pp. 184–195. Available at: <https://doi.org/10.15416/ijcp.2016.5.3.184>.
- Shah, H. *et al.* (2020) 'Pharmaceutical excipients', *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, pp. 633–643. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820007-0.00032-5>.
- Tungadi, R. (2017) *Teknologi Sediaan Steril, Sagung Seto*. Available at: <http://bppsdmk.kemkes.go.id/pusdiksdmk/wp-content/uploads/2017/08/Praktikum-Teknologi-Sediaan-Steril-Komprehensif.pdf>.

BAB 6

PIROGEN

Oleh Sri Hainil

6.1 Pendahuluan

Pirogen berasal dari kata pyro yang berarti keadaan yang berhubungan dengan panas, dan gen yang berarti membuat atau menghasilkan. Pirogen adalah produk dari mikroorganisme, terutama bakteri Gram negatif. Pirogen atau endotoksin adalah Fragmen dinding sel bakteri utama yang memicu respons fibril saat diinjeksikan. Karena teknologi deteksi telah maju ke tingkat kepekaan yang baik, meskipun produk dalam keadaan steril, bakteri dapat segera dikenali pada berbagai tahap proses pembuatan. Meskipun pirogen sering larut dalam air, pirogen menempel dengan kuat pada permukaan seperti kaca yang bersifat hidrofobik. Setelah memanaskan bahan untuk membunuh sel bakteri induk, mereka menghentikan aktivitas pirogeniknya. Inilah sebabnya mengapa seluruh proses depirogenasi permukaan terkait dengan produk memainkan peran penting dalam proses produksi.

Pirogen adalah bahan kimia yang menimbulkan demam dan sering ditemukan dalam sediaan farmasi. Sampai saat ini, endotoksin telah dikenal sebagai pencemar sediaan farmasi yang paling aktif, namun demikian, masih banyak zat pirogenik tambahan seperti bakteri, jamur, virus DNA, virus RNA, dan lain-lain.

Pirogen juga didefinisikan sebagai produk sampingan dari pertumbuhan mikroorganisme telarut dalam air, bahan panas, yang menyebabkan demam saat disuntikkan secara intravena

dan tidak bisa dihilangkan dengan sterilisasi dengan uap dan penyaringan.

6.2 Sumber Pirogen

Pirogen berasal dari beragam senyawa, termasuk endotoksin (LPS). Endotoksin merupakan bahan kimia yang diproduksi oleh membran luar bakteri Gram negatif. 3-4 juta molekul LPS menutupi permukaan organisme Gram-negatif, terhitung 75% dari permukaan membran luar. Pirogen sebagian besar bersumber dari bakteri Gram negatif, sumber lainnya yaitu ragi, kapang, virus, dan terkadang bakteri Gram positif. Karena keragaman sumbernya, susunan kimiawi pirogen juga beragam, oleh karena itu nama pirogen memang berasal dari suatu golongan yang khusus dari satu zat. Mikroorganisme yang dianggap sebagai sumber pirogen tersebar luas di udara kotor, oleh sebab itu, perlu pemahaman dan perhatian akan kebersihan udara di lokasi tempat dilakukannya pekerjaan pembersihan pirogen.

Pirogen dapat memasuki sediaan dengan berbagai cara, baik sebagai mikroba hidup atau mati. Air yang digunakan selama prosedur mungkin merupakan sumber dengan risiko terbesar dari beberapa jenis kontaminasi. Air yang telah disuling dengan benar akan bebas dari pirogen, tetapi kondisi penyimpanannya terkadang tidak ramah terhadap mikroorganisme. Peralatan adalah kemungkinan sumber kontaminasi lebih lanjut. Zat pirogenik melekat erat pada kaca dan permukaan lainnya. Larutan residu yang tertinggal setelah penggunaan peralatan seringkali berubah menjadi media biakan bakteri pirogenik. Karena pengeringan tidak sepenuhnya menghilangkan pirogen, peralatan yang telah dibersihkan dan dibiarkan kering di udara mungkin masih mempertahankan nutrisi yang penting untuk perkembangan mikroba. Pembersihan mengurangi kontaminasi dan menggunakan pemanasan secara kering menjaga kebersihan

peralatan yang akan digunakan. Pirogen dapat ditemukan dalam bahan terlarut. Dalam beberapa keadaan, rekristalisasi, pencucian presipitasi, atau teknik penghilangan pirogen lainnya dapat digunakan untuk membersihkan bahan terlarut.

Air yang biasa digunakan untuk memproduksi larutan merupakan sebagian besar sumber utama pirogen. Terlepas dari kenyataan bahwa air adalah media kultur yang tidak baik, mikroorganisme dari udara dan debu dapat mencemari air.

Jika destilasi digunakan untuk membuat air injeksi, maka harus dibuat dan dipakai dengan lebih baik. Pirogen dihilangkan dari air melalui destilasi, pirogen tidak akan menguap. Destilat yang tidak ada pirogen disatukan dalam bejana yang sudah steril. Jika bejana tidak steril, pirogen yang ada dalam bejana akan ikut larut kedalam air. Ketika disatukan kedalam wadah yang steril, API sebaiknya dipakai dalam waktu <24 jam untuk pembuatan sediaan injeksi yang disterilkan. Jika API harus disimpan dalam waktu yang lama, dapat disimpan pada suhu 5° atau 30° dalam wadah steril, di mana mikroorganisme tidak dapat tumbuh. Pilihan lainnya adalah sterilisasi air untuk injeksi, yang akan menjaga semuanya tetap stabil hingga digunakan.

Pirogen dapat memasuki sediaan injeksi dari sejumlah sumber berbeda, diantaranya:

- **Air**

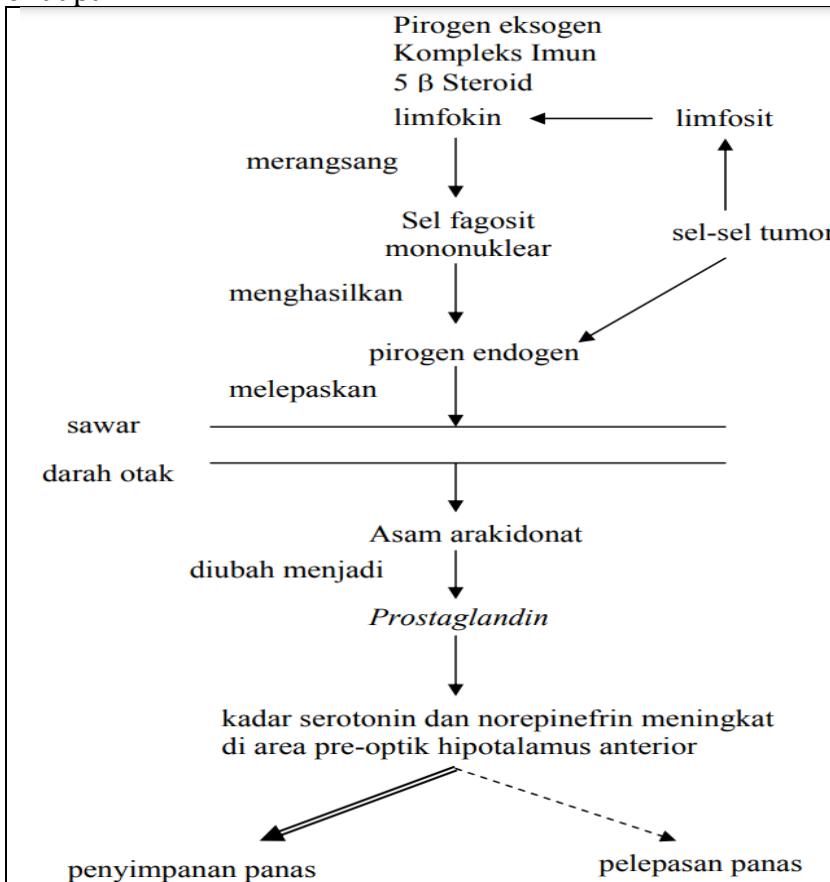
Pirogen banyak ditemukan di air. Penggunaan air bebas pirogen (air yang tidak terdapat pirogen) atau non-pirogen (air yang memiliki $\leq 0,5$ EU/mL) merupakan langkah pertama dalam produksi sediaan steril. Kondisi penyimpanan air harus optimal agar bakteri tidak berkembang biak

- **Wadah dan alat**

Pirogen dapat ditemukan di wadah dan alat. Pirogen dapat menempel pada kaca dan permukaan yang lainnya. Residu cairan pada alat dapat berfungsi sebagai tempat bakteri berkembang biak.

▪ **Zat kimia tertentu**

Pirogen minor dapat ditemukan dalam zat. Kontaminasi pirogen umum terjadi pada bahan kimia hasil fermentasi seperti glukosa, fruktosa, natrium sitrat, garam fosfat, asam amino, heparin, dan antibiotik tertentu. Bahan kimia yang telah larut dapat mengkristal atau terpisah dari larutan (menghasilkan endapan yang terdapat pirogen). Pirogen dapat berada di antara partikel-partikel material. Dalam keadaan seperti itu, senyawa kimia yang terkontaminasi dapat dibersihkan dengan rekristalisasi atau pencucian endapan.



Gambar 6.1 Mekanisme terjadinya demam

6.3 Sifat-Sifat Pirogen

Kelarutan : Larut dalam air

Berat Molekul: 15.000- 4.000.000

Ukuran : Umumnya antara 1 – 50 milimikron

Stabilitas : Stabilitas dalam keadaan kering dan terlarut cukup besar. Parameter lain yang mempengaruhi stabilitas meliputi: sumber pirogen, pH, larutan, suhu larutan, dan keadaan lainnya. Tahan terhadap pemanasan (termostabil), tetapi juga bergantung pada sumber pirogen, kondisi kering atau basah, pH larutan, dan parameter lainnya. Pirogen hanya dapat dihilangkan dalam keadaan kering dengan pemanasan pada suhu tinggi dalam waktu lama, namun pirogen dalam larutan sulit dihilangkan dengan pemanasan. Pirogen dapat dihidrolisis oleh enzim amilase, yaitu enzim yang sering digunakan untuk tujuan ini. Karena dapat memiliki efek samping yang tidak menguntungkan (*Injection fever*), sangat penting untuk mengatasi masalah pirogen dalam produksi obat suntik, terutama obat suntik yang diberikan secara intravena dalam dosis besar. Menurut literatur, obat suntik dengan suntikan tunggal 5 ml atau lebih agar dibebaskan dari pirogen. Namun, menurut literatur lain menunjukkan bahwa untuk sekali injeksi, 10 ml atau lebih harus bebas pirogen. Karena ada kemungkinan besar pirogen di udara, pembuatan larutan obat suntik harus dilakukan di fasilitas yang bersih, steril dan dengan sangat hati-hati. Cara mengerjakan seperti ini dimaksudkan untuk mengurangi kontaminasi mikroorganisme dan pirogen pada cairan injeksi melalui udara kotor. Selain hal-hal ini, penting juga untuk diperhatikan:

- a. Pelarut dan/atau pembawa obat suntik.
- b. Zat atau bahan yang akan dilarutkan.
- c. Alat dan wadah yang digunakan dalam sediaan.
- d. Prosedurnya efektif saat mengerjakan larutan obat suntik.

Jika memungkinkan, poin 1, 2, dan 3 harus bebas dari pirogen dengan cara yang tidak merusak atau menghancurkan larutan obat suntik yang dihasilkan.

6.4 Pembagian Pirogen

Pirogen dibedakan menjadi dua kategori, yakni pirogen endogen dan pirogen eksogen.

6.4.1 Pirogen endogen

Pirogen endogen adalah pirogen dari dalam tubuh seseorang. Pirogen endogen seperti IL-1, IL-6, TNF- α , dan IFN adalah contohnya. Monosit, neutrofil, dan limfosit adalah penghasil pirogen endogen yang paling umum, namun sel lain dapat menghasilkan pirogen endogen saat dipicu. Mereka dihasilkan oleh sel-sel imun yang teraktivasi dan menginduksi kenaikan titik set termoregulasi hipotalamus. IL-1 (α dan β) dan IL-6 adalah pirogen endogen terpenting. Interleukin-8, faktor nekrosis tumor- β , protein inflamasi makrofag- α , dan protein inflamasi makrofag- β , serta interferon- α , interferon- β , dan interferon- γ , adalah contoh pirogen endogen kecil. Faktor nekrosis tumor- α juga merupakan pirogen. Ini difasilitasi oleh pelepasan IL-1. Faktor-faktor sitokin ini dilepaskan ke aliran darah umum dan berpindah ke organ sirkumventrikular otak, di mana mereka lebih mudah diserap karena berkurangnya aktivitas penyaringan penghalang darah ke otak. Faktor sitokin kemudian terlibat dengan sel mikroglial lokal atau menempel pada reseptor endotel di dinding pembuluh darah. Jalur asam arakidonat dipicu ketika faktor sitokin berikatan.

6.4.2 Pirogen eksogen

Pirogen eksogen adalah pirogen yang berasal dari luar tubuh. Pirogen eksogen termasuk produk mikroorganisme seperti racun. Bakteri Gram negatif membuat endotoksin lipopolisakarida, yang merupakan pirogen eksogen yang khas. LPS, komponen dinding sel bakteri Gram negatif, merupakan model mekanisme demam yang ditimbulkan oleh pirogen eksogen. Protein pengikat lipopolisakarida (LBP) adalah protein imunologis yang berikatan dengan LPS. Setelah itu, kompleks LBP-LPS berinteraksi dengan reseptor CD14 pada makrofag yang berdekatan. Hal ini menyebabkan pengikatan dan pelepasan banyak faktor sitokin endogen, termasuk IL-1 dan IL-6, serta tumor faktor nekrosis alfa. Dengan kata lain, rangsangan eksogen membuat pelepasan faktor endogen, yang kemudiann mengaktifkan

Dengan berinteraksi dengan makrofag atau monosit, menghasilkan produksi sitokin, pirogen eksogen (bakteri, virus, dan toksin) menghasilkan demam dalam waktu 2 jam setelah paparan. Metode lain yang menyebabkan demam, yaitu:

- Beberapa endotoksin yang dihasilkan oleh bakteri memiliki efek langsung pada hipotalamus, menyebabkan hipotalamus mengubah titik setelnya. IL-1 tidak ada. Demam dapat disebabkan oleh radiasi hipotalamus, DDT (diklorodifeniltrikloroetan), keracunan, atau racun kalajengking, yang semuanya bekerja langsung di hipotalamus.
- Pirogen eksogen memiliki kemampuan untuk mengaktifkan limfosit, menyebabkannya mengeluarkan limfokin seperti INF- γ , yang kemudian mendorong aktivitas makrofag dan monosit untuk membuat IL-1.
- Eksotoksin diproduksi oleh bakteri tertentu, hal ini menyebabkan makrofag dan monosit untuk mengeluarkan IL-1. *Scarlet fever* dan *toxic shock syndrome* keduanya menggunakan mekanisme ini. Racun itu menyebabkan syok pada sindrom syok toksik. Eksotoksin yang dihasilkan oleh

basil Gram-positif menginduksi demam lebih sedikit daripada yang dihasilkan oleh *cocci* Gram-positif pirogenik.

- *Borrelia spirochetes* (penyebab demam kambuhan) tidak mengandung endotoksin, dan keterikatannya pada sel mononuklear menyebabkan produksi IL-1.
- Endotoksin dan pirogen lainnya tidak ada pada beberapa bakteri, seperti pneumokokus, dan demam diduga disebabkan oleh mekanisme yang imunologis

Pirogen diklasifikasikan menjadi dua jenis: pirogen eksogen dan pirogen endogen. Mikroorganisme beracun dan seluruh mikroorganisme adalah contoh pirogen eksogen. Endotoksin lipopolisakarida bakteri Gram negatif adalah salah satu pirogen eksogen yang paling terkenal.

Pirogen endogen adalah bentuk lain dari pirogen. Pirogen endogen adalah pirogen yang timbul di dalam tubuh. Ilustrasi pirogen endogen. Contoh pirogen endogen termasuk zat termasuk IL-1, IL-6, TNF- α , dan IFN. Monosit, neutrofil, dan limfosit sering menjadi penghasil pirogen endogen, saat diaktifkan, sel lain juga dapat melepaskan pirogen endogen.

6.5 Efek Farmakologi

Konsekuensi pemberian pirogen berbeda tidak hanya tergantung pada sumber mikrobiologis pirogen, tetapi juga pada jenis hewan yang menerima injeksi. Karena kelinci paling rentan terhadap pirogen, mereka digunakan sebagai hewan uji dalam penelitian deteksi pirogen resmi.

Cara pemberian dan volume larutan yang diberikan adalah dua jenis dalam penanggulangan pirogen lainnya. Pirogen memiliki peran lebih besar dalam pemberian obat intravena daripada pemberian obat subkutan atau intramuskular. Hal ini terkait tidak hanya dengan rute pemberian, tetapi juga kenyataan bahwa jumlah yang lebih besar dipasok secara intravena daripada melalui rute lain.

Demam dan menggigil adalah gejala respons pirogenik pada manusia. Setelah 45-90 menit penyuntikan, terjadi kenaikan suhu tubuh, diikuti menggigil, sakit kepala, dan malaise. Rasa dingin berlangsung 10 hingga 20 menit dan memuncak pada jam kedua atau ketiga. Obat antipiretik biasanya digunakan untuk mengurangi dampaknya, meskipun peningkatan suhu pada pasien yang sakit mungkin berdampak serius pada kondisi tersebut.

Pirogen dalam produk parenteral dapat berasal dari salah satu dari tiga sumber: air yang digunakan sebagai pelarut, wadah dengan larutan yang bersentuhan selama persiapan, pengepakan, penyimpanan, atau pemberian, atau bahan kimia yang digunakan dalam pembuatan produk larutan.

Pirogen dalam produk parenteral dapat berasal dari salah satu dari tiga sumber: Air yang digunakan sebagai pelarut, wadah berisi larutan yang bersentuhan selama persiapan, pengepakan, penyimpanan, atau pemberian, atau bahan kimia yang digunakan dalam produksi barang larutan adalah contohnya.

6.6 Cara Pembebasan Pirogen

Beberapa metode dapat digunakan untuk membebaskannya dari pirogen dengan memperhatikan sifat fisik dan kimianya, terutama stabilitasnya:

6.6.1 Cara penyulingan

Destilasi sering dilakukan berkali-kali dengan penyulingan tertutup dan harus dilakukan dengan sangat teliti untuk menjauhi air yang terkontaminasi. Ini menghasilkan "Aqua destilata" dan turunan lainnya. Selama proses destilasi, bahan kimia atau bahan adsorpsi seperti:

1. Penambahan KMnO_4

Air ditambahkan dengan 10% H_2SO_4 dilutum dan 0,5% KMnO_4 I.N. lalu dipanaskan selama 5 menit dan didestilasi. Sebagai alternatif, untuk 1 liter air ditambah dengan 10 ml KMnO_4 I.N. dan 5 ml KOH I.N. lalu disuling.

2. Bubuk pemutih

Air ditambahkan ke dalam campuran bubuk pemutih (mengandung 0,05% NaClO) dan larutan NaOH yang kuat (dibuat mendekati 15,2% $\text{Ca}(\text{OCl})\text{Cl}$ dan 8% NaOH) dan dibiarkan selama 5 menit. Kocok dalam 5% norit aktif, tunggu 20 menit, lalu disuling.

6.6.2 Cara pemanasan

1. Dalam larutan

Karena pirogen termostabil, sangat sulit untuk menghilangkannya dari larutan dengan pemanasan. Menurut temuan penelitian, suhu dan waktu berikut diperlukan untuk menghilangkan pirogen dari larutan:

- a. 6-8 jam pada suhu 120°C (autoklaf)
- b. 30 menit-1 jam pada suhu 140°C (autoklaf).

2. Dalam keadaan kering

Prosedur ini memberikan hasil yang lebih positif dan dapat digunakan untuk melepaskan pirogen: peralatan dan bahan yang tahan terhadap pemanasan suhu tinggi. Pelepasan pirogen dalam kondisi kering ini dapat dilakukan sebagai berikut.

- a. Dipanasi selama 30 menit pada suhu 250°C .
- b. Dipanasi selama 2 jam pada suhu 200°C

6.6.3 Cara Penyerapan

Pirogen dapat diserap oleh bahan adsorben baik secara kimia maupun fisik, dalam praktiknya, mereka dapat dibagi menjadi dua golongan:

1. **Berbentuk saringan**

Pada cara menyaring ini, penyaring terdiri dari bahan seperti asbes aktif, norit aktif, dan lainnya.

2. **Berbentuk bubuk**

Larutan yang terdapat pirogen dicampur dengan bahan adsorben dalam bentuk bubuk. Setelah itu dikocok beberapa saat sebelum larutan disaring. Saat menyaring anda bisa menggunakan saringan yang dapat digunakan untuk menyaring bakteri. Senyawa berikut digunakan sebagai bahan adsorben:

- a. Absorbansi karbon

Ke dalam larutan yang akan dibebaskan pirogen ditambahkan 0,1-0,3% karbon adsorben dan dipanaskan dengan suhu 60-70°C sambil dikocok selama 5-10 menit. Kemudian disaring melalui dua lapis kertas saring. Filtrat pertama dibuang. Air kemudian dimurnikan dengan filter bakteri.

Cara ini dianggap cukup efektif, namun obat-obatan tertentu dan bahan kimia lain dalam larutan juga merupakan partikel atau kompilasi lengkap. Media filter sintetik menunjukkan cara yang menghilangkan pirogen yang relatif besar untuk beberapa obat dalam larutan. Namun, bila diberikan, media mungkin tidak memberikan teknik yang realistis untuk menghilangkan pirogen dari larutan parenteral yang terkontaminasi. Bagaimanapun, tujuan dari praktik ini adalah untuk menghindari penggunaan larutan parenteral yang terbuat dari

bahan kimia bebas pirogen. Air injeksi, serta peralatan dan wadah bebas pirogen

b. Asbest aktif

Ke dalam larutan yang akan dibebaskan dari pirogen ditambahkan dengan asbes aktif 1% dikocok selama 20 menit lalu disaring.

c. Bahan adsorbensia yang lain (jarang dipakai) seperti:

- Kieselguhr.
- Silikat.
- Kaolin
- *Monmorilonic clay*

d. Adsorbensia ionik

- $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$

Awalnya, larutan Na_3PO_2 dalam suasana pH 8,5 – 10, $\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ atau CaCl_2 ditambahkan. Setelah penambahan ini, terbentuk endapan yang mengandung pirogen, kemudian disaring atau disentrifugasi setelah didiamkan selama 10 menit hingga 2 jam.

- CaSiO_4

Larutan terdiri dari silikat logam Alkali, dinetralkan dengan penambahan CaCl_2 . Endapan yang mengandung pirogen terbentuk, yang kemudian disaring.

6.6.4 Cara Depirogenasi.

Depirogenasi dapat dilakukan dengan dua cara: inaktivasi atau penghilangan endotoksin. Inaktivasi dapat dilakukan dengan mendetoksifikasi molekul lipopolisakarida dengan berbagai senyawa yang mengganggu ikatan kimia labil atau memblokir wilayah target aktivitas pirogenik, sebagai alternatif molekul dapat dimusnahkan secara total dengan menggunakan metode pembakaran.

1. Depirogenasi dengan inaktivasi endotoksin

a. Golongan oksidator atau peroksidator.

- KMnO_4

Dipergunakan terutama untuk membebaskan alat-alat gelas dari pirogen dan dikerjakan sebagai berikut. Alat gelas itu dimasak dalam larutan KMnO_4 0.1 N dalam suasana asam atau basa, kemudian alat itu dibilas dengan air steril bebas pirogen dan dikeringkan dengan pemanasan pada suhu 250°C selama 1 jam.

- Larutan bikromat

Larutan bikromat (terdiri dari 15 gram natrium atau kalium bikromat yang dilarutkan dalam 500 ml H_2SO_4 pekat). Dipergunakan untuk membebaskan alat-alat dari pirogen dan caranya sbb.: alat-alat gelas direndam selama satu hari atau lebih dengan larutan bikromat, kemudian dibilas dengan air steril dan bebas pirogen, lalu dikeringkan dengan pemanasan selama 1 jam pada suhu $160 - 180^\circ\text{C}$, atau direndam dengan larutan bikromat selama 1 jam pada suhu 70°C .

- H_2O_2

Dipergunakan untuk larutan yang tidak terurai oleh H_2O_2 , dan caranya ialah: Larutan dididihkan selama 1 jam, 15 menit setelah dididihkan tambahkan H_2O_2 0.1% dan pada akhirnya larutan itu harus masih mengandung 0.03 - 0.003 % H_2O_2 . Setelah itu larutan didinginkan sampai suhu 90°C , setelah itu baru ditambahkan MnO_2 atau *carboadsorbens* untuk menghilangkan kelebihan H_2O_2 . Pada larutan NaCl dan air, lama pemanasan itu harus selama 2 jam.

b. Alkilasi

Penelitian menunjukkan bahwa asetat dan suksinat anhidrat dapat digunakan. Asetilasi dan suksinilasi diperkirakan menjadi mekanisme reduksi ini. Selain anhidrat itu, senyawa alkilasi yang kuat

mengurangi laju pirogenisitas dan letalitas masing-masing sebesar 10.000 kali dan 1.000 kali. Dipercaya bahwa bahan nukleofilik berikatan glukosamin dari lipid dan/atau etanaloamin yang ada di inti inilah yang menyebabkan terjadinya alkilasi.

c. Polimiksin B

Aktivitas biologis LPSS-Morison dapat dihambat oleh antibiotik kationik polymyxin B (PMP), menurut sejumlah penelitian. Jacob menjelaskan mekanisme inaktivasi endotoksin sebagai pengikatan PMB stoikiometri pada bagian lipidnya dari LPS. Namun, penghilangan endotoksin dari larutan berdasarkan karakteristik pengikatan PMB baru-baru ini dilakukan untuk 15 urutan yang memasang PMB pada kolom afinitas sepharose, dan ditunjukkan bahwa dalam dosis yang dikurangi mulai dari 1-10 g/ml, beberapa endotoksin dari solusi kolom ini mempertahankan kapasitas pengikatan setidaknya selama 18 bulan dan dapat diregenerasi dengan penyerapan kembali endotoksin dari "*columns* " menggunakan 1% Na deoksikolat.

d. Golongan asam dan basa kuat.

Dengan menonaktifkan lipid, depirogenasi dengan hidrolisis asam dan basa menurunkan atau menghilangkan aktivitas bakteri lipopolisakarida. Teknik ini sering digunakan untuk alat kaca. Hidrolisis asam menyebabkan lipid terpisah dari molekul LPS primer dengan bereaksi pada ikatan asam keton yang labil. Karena KDO yang dilepaskan menargetkan inti polisakarida, yang berfungsi sebagai cairan pembawa untuk komponen lipid molekul, lipid bebas menjadi tidak larut dalam lingkungan berair, mengurangi atau menghilangkan aktivitas pirogeniknya. Dengan

menggunakan 0,05 N HCl selama 30 menit pada 1000°C atau 1,0% asam asetat glasial selama 2-3 jam pada 1000°C, hidrolisis asam dapat beroperasi pada fraksi lipid, memodifikasi struktur molekul dan mengikat situs fungsional. Adapun teknik lainnya yaitu dengan menggunakan NaOH atau Na₃PO₄. Alat direndam selama sehari kemudian dipanaskan selama satu jam pada suhu 70°C. Kemudian dicuci dan dikeringkan dengan aquades steril bebas pirogen.

e. LAL (*Limulus Amoebocyte Lysate*)

Metode tindakan yang tepat tidak diketahui. Ricklas memprediksi bahwa LAL dapat menghilangkan endotoksin dari *concanqualin* dan *erythropuleticin* melalui penyerapan, yang dikuatkan oleh penelitian Nachum *et al.*, yang menetapkan bahwa mekanisme depirogenasi atau inaktivasi adalah melalui aktivitas enzimatik LAL. Nachum menemukan bahwa fraksi enzim yang dinonaktifkan LAF dapat diperkirakan dengan memanaskan LAL hingga 600°C selama 20 menit dan kemudian dilakukan sentrifugasi pada 5000xg selama 6 menit pada suhu 500°C. Pada 500 mg/ml dan 30 menit pada suhu 370°C, supernatan yang mengandung faktor inaktivasi secara efektif menonaktifkan 80% endotoksin yang diuji.

2. Depirogenasi dengan menyingkirkan endotoksin

a. Pembilasan

Membilas dengan pelarut non pirogenik, biasanya API non steril (injeksi Aqua pro), adalah cara termudah dan tertua untuk menghilangkan endotoksin dari permukaan padat. Gelas, komponen alat, dan penutup dapat secara efisien menghilangkan

kontaminasi endotoksin awal dalam jumlah rendah, misalnya, dengan prosedur pencucian yang memadai.

b. Ultrafiltrasi

Karena fungsinya sebagai lapisan membran ukuran, membran ultrafiltrasi didasarkan pada berat molekul dibatasi dan diaktivasi sebagai membran terdepirogenasi. Endotoksin yang terlalu besar dari batas eksklusif berat molekul membran akan disimpan di permukaan membrane ukuran 10000-20000 LPS. Karena itu, ultrafiltrasi adalah metode yang sangat sukses, namun pada larutan masih sering mengandung molekul yang tidak teragregasi. Ukuran agregat LPS biasanya berkisar dari 300.000 hingga 1 juta. Akibatnya, pirogen dapat dihilangkan dengan menggunakan ultrafiltrasi halus, yang digunakan dalam jumlah obat dan larutan BM rendah hingga sedang.

c. Osmosis bolak-balik

Membran osmosis bolak-balik terbuat dari bahan selulosa asetat atau poliamida dengan pori-pori yang cukup besar untuk memungkinkan ion melewatinya. Endotoksin dapat dihilangkan menggunakan membran semipermeabel yang disebut membran osmosis bolak-balik jika membran dapat menahan garam dalam jumlah besar di bawah kondisi filtrasi tekanan karena ukuran membran normal adalah 10 Å dan pori-pori membran terlalu kecil untuk dilewati pirogen.

d. Daya tarik hidrofobik pada media hidrofobik

Afinitas pengikatan endotoksin khas untuk polimer alifatik seperti polipropilen, polietilen, poliviniliden fluorida, dan politetrafluoroetilena.

Mekanisme elektrostatis melalui mana endotoksin dapat diserap oleh polimer ini tidak dijelaskan. Endotoksin anionik dapat berinteraksi dengan gugus hidrofilik pengion. Akibatnya, kelompok umum nonpolar dalam polimer ini memberikan karakter hidrofobik ke permukaan membran dan meningkatkan semua endotoksin dengan rantai polisakarida hidrofilik dan inti lipid hidrofobik. Adsorpsi LPS dapat disebabkan oleh interaksi hidrofobik antara membran polimer dan inti lipid.

6.6.5 Dengan penukar ion arpus

Prinsip disini ialah reaksi electro osmotik dari sel. Penukar ion arpus yang dapat digunakan untuk membebaskan pirogen ialah anion, dan umumnya digunakan dalam campuran dengan yang lainnya.

6.6.6 Dengan gamma radiasi.

Dasar reaksinya ialah pirogen itu dinonaktifkan oleh "*ionic radiation*" dan dosis radiasi juga diperlukan untuk air suling ialah 5.0×10^6 rad. Cara ini digunakan untuk media media sbb.:

1. Plasma
2. Protein hidrolisa jika zat tidak dirusak pada waktu radiasi.

Kejelekan cara radiasi ini ialah:

1. Ada beberapa zat yang dirusak
2. Timbul peroksida.

6.6.7 Getaran ultrasonik, yang dapat menonaktifkan pirogen

Diantara banyak cara cara untuk membebaskan dari pirogen sesuatu larutan obat suntik yang sering dikerjakan dan tidak terlalu sukar mengerjakannya ialah dengan pengocokan dengan carbo adsorbens. Kesukaran dalam pengerjaan ini ialah

pada waktu penyaringan, dimana jika kertas saringnya kurang baik, akan dapat lolos dari penyaring partikel carbo adsorbens.

Untuk mengurangi kemungkinan ini pada waktu penyaringan, permulaan digunakan kertas saring dua lapis, sesudah itu baru digunakan penyaring bakteri.

6.7 Cara Penentuan Pirogen

Penentuan pirogen secara fisiko kimia

1. Fotokolorimeter.

Pada cara ini digunakan sebagai reagen T.B.P. (*Tetrabromphenolphthalein ethyl ester*). Dengan penambahan asam asetat 0,2 N sampai pH 3,5 warna dan reaksi antara pirogen dengan T.B.P. akan lebih jelas dan cara-cara ini dapat ditentukan pirogen sampai jumlah 0,1 γ per ml.

Sebagai reagen:

- 0.05% TBP dalam pelarut alkohol
- Dipergunakan 0,1 cc reagen untuk menentukan jumlah 0,1 γ , jika pirogen lebih kecil dari 0,1 γ dipakai 0,05 cc.

Reaksi antara pirogen dan TBP ini tergantung pada jenis pirogen, jumlah larutan yang diperiksa dan jumlah reagensianya. Sebagai standar untuk penentuan pirogen di pakai serum albumin. Intensitas warna dari reaksi TBP dan naiknya suhu tubuh karena kerja pirogen, memperlihatkan keadaan yang sejajar.

Pirogen dari bakteri akan tetap memberikan reaksi TBP positif selama jumlahnya cukup untuk menimbulkan kerja pirogenik.

2. Polarografi

Pada penentuan ini harus diketahui dahulu besarnya arus listrik yang merupakan ukuran dari konsentrasi larutan pirogen yang dicari.

Prinsipnya ialah: pembacaan dari suatu zat yang memberikan reaksi elektro kimia dan disini pirogen itu kerjanya menekan gelombang maksimum oksigen pada polarografi

3. Elektroforesis.

Pirogen ialah elektroforesis akan dipecah menjadi $P\alpha$ dan $P\beta$ jika larutan ini tidak mengandung pirogen, pada alat elektroforesis itu tidak ada gambaran yang menunjukkan adanya $P\alpha$ dan $P\beta$.

4. Spektrofotometris.

Pirogen mempunyai "U. V. absorpsi spektrum" yang tajam pada E maksimum. 265 m μ dan juga telah diketahui adanya hubungan linier antara besarnya ekstinsi pada 265 m μ dan aktivitas pirogen.

6.8 Uji Pirogen

Uji pirogen dirancang untuk mengurangi risiko respons demam pada sediaan injeksi ke tingkat yang dapat diterima pasien. Tes ini melibatkan pendeteksian kenaikan temperatur tubuh kelinci setelah pemberian sediaan uji secara iv dan ideal untuk sediaan yang bisa dilakukan oleh kelinci percobaan dengan dosis <10 mL per kg yang diberikan secara intravena dalam waktu <10 menit. Ikuti petunjuk tambahan yang diberikan dalam monografi tertentu atau, dalam hal sediaan antibiotik atau biologis, petunjuk lebih lanjut yang ditentukan di bagian lain untuk sediaan yang memerlukan sediaan sebelumnya atau cara pemberian khusus.

Kelinci digunakan sebagai hewan uji dalam uji pirogen USP. Suhu normal kelinci adalah antara 38,9°C dan 39,8°C. Pengujian dilakukan pada tiga kelinci, dan suhu rektal masing-masing kelinci dihitung sebagai suhu kontrol karena peningkatan suhu. Dalam 30 menit setelah kontrol suhu, 10 mL per kilogram berat badan dari cairan yang diuji disuntikkan ke masing-masing pembuluh darah telinga tiga kelinci. Suhu rektal diukur satu, dua, dan tiga jam setelah injeksi.

Uji dianggap positif jika setiap kelinci mengalami kenaikan suhu 0,6°C di atas suhu kontrol atau jika jumlah kenaikan suhu ketiga hewan lebih besar dari 2,1°C. Jika satu atau lebih kelinci menunjukkan lonjakan suhu 0,6°C atau lebih tinggi, atau jika agregat kenaikan suhu lebih besar dari 1,4°C, pengujian harus diulangi dengan lima kelinci tambahan. Kemudian, jika 4 atau lebih kelinci menunjukkan kenaikan suhu individu sebesar 0,6°C atau jika agregat 8 menaikkan suhu lebih dari 3,7°C maka uji positif.

Untuk memastikan bahwa larutan parenteral sebaik yang digunakan, yaitu bebas dari pengotor pirogen dalam jumlah yang tidak diinginkan, sampel dari setiap batch pembuatan diuji untuk pirogen. Ini adalah tes biologis di mana kelinci digunakan sebagai hewan uji karena mereka sangat sensitif terhadap pirogen. Sampel larutan parenteral disuntikkan ke pembuluh darah telinga tiga kelinci untuk melihat apakah itu menyebabkan kenaikan suhu tubuh hewan uji. Ini adalah salah satu tes yang dibatasi, karena memungkinkan adanya pirogen, tetapi jumlahnya terbatas secara psikologis.

Alat dibilas dengan injeksi aqua pro steril dan air cucianya diinjeksikan ke dalam vena telinga kelinci untuk diuji. Tes kelinci yang digunakan sama dengan yang dikembangkan oleh Seibert sebagai prosedur yang disetujui pada tahun 1920-an.

Syarat menggunakan kelinci sebagai hewan uji:

- Kelinci tersebut belum digunakan untuk tes pirogen selama tiga hari sebelumnya, menghasilkan hasil negatif.
- Kelinci tersebut belum digunakan untuk tes pirogen selama tiga minggu sebelumnya, sediaan uji tidak memenuhi standar
- Kelinci telah digunakan sebelumnya untuk tes pirogen dan reaksi rata-rata kelompok kelinci melebihi $1,2^{\circ}\text{C}$

Alasan mengapa pengujian menggunakan kelinci masih menjadi pilihan utama:

- Cara ini merupakan cara lama yang dikenal dan digunakan untuk mengevaluasi beragam sediaan dan telah terbukti memberikan hasil yang baik.
- Kelinci sensitif terhadap substansi pirogenik dengan cara yang sama seperti manusia. Peningkatan suhu pada kelinci yang disebabkan oleh senyawa pirogenik, sampai batas tertentu, masih dapat diterima oleh manusia. Karenanya, peningkatan suhu kelinci dapat distandarisasi terhadap zat pirogenik yang dapat diterima manusia. Menurut Bangham, uji kelinci melihatkan seluruh reaksi farmakologis terhadap pirogen dan berlaku untuk respons pada manusia.
- Semua pirogen terdeteksi menggunakan metode kelinci ini, termasuk endotoksin, tetapi metode LAL tidak.

Adapun kekurangan metode pengujian menggunakan kelinci antara lain:

- Hewan dan laboratorium harus dipelihara dan dirawat lebih intensif. Hewan harus ditempatkan di ruangan dengan suhu yang mirip dengan lokasi percobaan. Untuk menghindari infeksi penyakit yang dapat mengganggu penelitian atau mempersulit interpretasi data, perawatan hewan harus dilakukan dengan sebaik-baiknya. Berat badan kelinci harus dijaga agar tidak turun banyak dalam seminggu sebelum pemakaian.
- Musim, kebisingan, kecemasan, makanan, dan faktor lainnya dapat berdampak pada sensitivitas. Kecemasan

dapat menghasilkan kenaikan suhu yang agak besar, membuat interpretasi data menjadi sulit.

- Variabilitas dalam biologi. Karena reaksi setiap kelinci terhadap obat yang sama tidak selalu sama, maka terdapat perbedaan kenaikan suhu pada setiap kelinci.
- Uji pirogenitas dengan kelinci dilakukan dengan memberikan suntikan intravena ke dalam tubuh kelinci dalam kondisi tertentu, kemudian memantau dan mencatat suhu tiga ekor kelinci selama waktu yang telah ditentukan.

Baru-baru ini ditemukan bahwa ekstrak sel darah ketam sepatu kuda (*Limulus polyphemus*) memiliki sistem enzim dan protein yang menggumpal dengan adanya liposakarida dalam jumlah sedikit. Penemuan ini memicu penemuan tes *Limulus Amebocyte Lysate* (LAL) untuk mengidentifikasi keberadaan pirogen dalam kegiatan penelitian dan pengawasan selama proses berlangsung. FDA sedang meninjau usulan untuk pengujian produk akhir obat menggunakan LAL.

Tes LAL adalah teknik khusus untuk endotoksin bakteri, hanya untuk pirogen, yang penting di sebagian besar industri farmasi dan alat kesehatan. Tes ini didasarkan pada proses penggumpalan darah dari kepiting sepatu kuda Amerika (*Limulus polyphemus*). Beberapa enzim dimasukkan ke dalam sel darah amuba kepiting dan diaktifkan oleh endotoksin untuk memperpanjang koagulasi enzimatik, yang berpuncak pada pembuatan gel protenosa.

Sebelum dilakukan, tes harus dilindungi dari kontaminasi antimikroba. Tes ini sangat penting untuk memeriksa bahwa tidak ada faktor pencampuran dalam sediaan, bahwa peralatan tidak menyerap endotoksin (seperti plastik tertentu), dan kepekaan lisat diketahui.

Reagen uji LAL dibuat dengan meliofilisasi sel dari limulus mubasit. Jumlah yang setara dari reagen LAL dan larutan uji (masing-masing 0,1 mikron) digabungkan dalam gelas tabung uji elipirogenasi. Tabung diinkubasi pada suhu 37°C selama satu jam

sebelum diperiksa. Tabung ditarik keluar dari inkubator dan berubah. Gumpalan yang rusak yang mengandung energi padat adalah faktor dari tes positif.

Tes LAL ekstra Tes ini dapat digunakan di laboratorium farmaseutikal. Tes ini selektif untuk endotoksin Gram negatif, sedangkan uji pirogen kelinci sensitif terhadap semua pirogen endotoksin dan sumber lain selain yang Gram negatif.

6.9 Bebas Partikulat

Bahan partikulat terdiri dari elemen asing tak larut, bergerak, dan tidak bergerak selain gelembung gas. Zat asing yang terdeteksi didalam obat parenteral antara lain selulosa, serat kapas, karet, besi, partikulat, plastik, bahan kimia tidak larut, karat, dan bulu.

Partikulat yang tidak dibutuhkan, dan yang tidak penting secara terapeutik untuk pengobatan. Upaya harus dilakukan untuk menghilangkan penyebab dan kejadiannya. Bahan partikulat dalam sediaan injeksi dapat timbul dari berbagai sumber dan aktivitas, antara lain:

- Larutan dan zat-zat di dalamnya.
- Proses tindakan dan faktor-faktornya seperti lingkungan, peralatan, dan personel.
- Komponen kemasan yang bersentuhan dengan produk.
- Alat dan bahan yang digunakan dalam pembuatan produk.
- Manipulasi dalam produksi barang, seperti lingkungan.

Bahan partikulat adalah bahan yang dapat beredar dalam sediaan parenteral tetapi tidak larut. Meskipun rute parenteral dapat memberikan keamanan, kenyamanan, kebutuhan, dan kemanjuran teknik administrasi, beberapa orang merasa bahwa cairan yang membawa komponen asing berbahaya telah dipertimbangkan sejak rute pemberian ini dibayangkan. Susunan partikel tak larut yang tidak diinginkan bervariasi.

Ketidak adanya partikulat yang terlihat selalu diperlukan sebagai syarat untuk produk parenteral. Namun, sebagian besar perhatian pada awalnya terfokus pada alasan psikologis, seperti efek larutan dengan bahan yang terlihat pada pasien yang menerima injeksi sebagai gambaran kesimpulan bahwa perusahaan pemasaran harus mempertimbangkan injeksi dengan bahan mengambang yang terlihat dalam larutan.

Bahan partikulat dalam larutan intravena sangat merugikan, terutama untuk pasien geriatri yang menerima cairan intravena dalam jumlah besar dan pasien rawat inap yang tidak dapat bergerak dan memiliki sirkulasi paru yang terbatas. Dalam larutan, pasien menerima kortikosteroid dan obat lain yang mengubah respon jaringan, memungkinkan proses granuloma di mana mereka berada berdifusi melewati paru-paru.

Oleh karena itu, adanya bahan yang tidak larut menyiratkan adanya bahan yang melayang, yang dapat berdampak atau mengakibatkan:

- Pada faktor psikologis pasien.
- Menyebabkan hambatan atau gangguan pada peredaran darah.
- Memiliki kemampuan untuk mengubah respon jaringan.

DAFTAR PUSTAKA

- Ansel and Howard, C. (1989) *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Jakarta: UI Press.
- Collect, M.D. and Aulton, M.E. (1990) *Pharmaceutical practice*. London: Churchill Living Stone.
- El-Radhi, A.S. (2018) 'Pathogenesis of fever'. *Medizinische Klinik (1947)*, 57, pp. 873–874. Available at: https://doi.org/10.1007/978-3-319-92336-9_3.
- Gennaro, A.R. *et al.* (1990) *Remingtons Pharmaceutical Science*. 18th edn. Pennsylvania: Marck publishing company.
- Turco, Salvatore and Robert, E. (1974) *Sterile Dosage Forms*. London: Published in Great Britain by Henry Kimpton Publishers.
- Suwandi, U. (1988) *Uji Pirogenitas dengan Kelinci dan Limulus Amebocyt Lysate*. Cermin Dunia Kedokteran No.52.
- Wash, T.D. (1997) *Kapita Selekta Penyakit dan Terapi*. Jakarta: Buku Kedokteran ECG.

BAB 7

OBAT TETES MATA

Oleh Vera Estefania Kaban

7.1 Pendahuluan

Obat tetes mata adalah sediaan farmasi yang digunakan pada bagian mata. Organ yang dapat dimanfaatkan untuk observasi atau penglihatan adalah mata. Mata memiliki kemampuan untuk mempersepsi, termasuk kemampuan membedakan warna, melihat kata, membedakan bentuk dan ukuran. Mengingat pentingnya mata dalam kehidupan sehari-hari, dapat dikatakan bahwa setiap orang harus menjaga kesehatan mata dengan baik karena perawatan dan pengobatan mata yang tidak tepat atau ceroboh dapat mengakibatkan kerusakan atau ketidaknyamanan pada mata. (Ayuchecaria et al., 2020).

Karena sekarang ini manusia tidak lepas dengan yang namanya kelelahan, kemasukan debu yang dapat menjadi iritasi. Pemilihan obat dan dosis yang tepat akan mempengaruhi derajat kesembuhan mata. Pengobatan yang diberikan kepada mata harus disesuaikan dengan indikasi yang ada. Di sisi lain, penggunaan obat yang salah dan pilihan obat yang buruk dapat mengalahkan efek obat yang diinginkan bahkan memperburuk kondisi mata. Menggunakan obat tetes mata adalah salah satu perawatan mata yang umum di lingkungan sekitar (Walsh & Jones, 2019).

Sediaan berupa larutan atau suspensi disebut obat tetes mata. Digunakan untuk mata dengan cara diteteskan obat pada kelopak mata, bola mata, dan selaput lendir di sekitarnya (Moscovici et al., 2012).

Ketika menggunakan obat tetes mata, harus diperhatikan obat yang tepat untuk indikasi yang benar karena ketika menggunakan obat tetes mata dengan benar harus mempertimbangkan jumlah penyerapan obat kedalam mukosa mata. Menggunakan terlalu banyak tetesan obat mata terkadang dapat mengakibatkan bioavailabilitas sistemik obat yang tidak diinginkan. Bahkan untuk jumlah dan dosis obat yang benar dapat juga mempengaruhi efek dari obat tersebut karena konsentrasi komponen aktif dari obat yang pada kebanyakan jenis obat mata adalah dengan konsentrasi yang tinggi (Pan et al., 2017).

Penggunaan sediaan obat mata tidak disesuaikan dengan berat badan dan perkembangan fisiologi pasien seperti layaknya menggunakan obat oral. Karena kondisi anatomi dan faktor fisiologi yang berbeda, anak – anak lebih beresiko mengalami efek samping sistemik (Ramadhan et al., 2020).

Kebanyakan orang dalam menggunakan obat tetes mata langsung membeli obat tetes mata di apotek maupun toko obat terdekat tanpa memperhatikan bagaimana kebutuhan dan kondisi matanya. Saat mata gatal atau perih kebanyakan masyarakat langsung membeli obatnya di apotek tanpa pergi konsultasi ke dokter mata, padahal penggunaan obat mata yang berlebihan dapat menimbulkan efek samping yang dapat membahayakan mata. Semisalnya penggunaan obat tetes mata yang mengandung obat steroid secara berlebihan dapat menimbulkan efek samping terjadinya glaucoma. (Matsuo et al., 2002).

Memahami cara penyimpanan obat tetes mata juga sangat penting. Obat tetes mata adalah sediaan farmasi yang diproses dan diformulasikan secara steril . apabila di simpan pada sembarang tempat da tidak disimpan pada tempat, kondisi dan suasana yang benar akan menyebabkan kontaminasi pada sediaan dan sediaan yang sudah terkontaminasi tidak dapat lagi digunakan karena akan menyebabkan iritasi (Agarwal et al.,

2021). Pada Bab ini akan dibahas bagaimana penggunaan obat tetes mata dan jenis daripada sediaan obat mata.

7.2 Tetes Mata

Tetes mata adalah sediaan steril yang berbentuk larutan atau suspensi dan dioleskan ke selaput lendir mata dengan cara diteteskan ke area antara kelopak mata dan bola mata. Saat obat tetes mata digunakan untuk mengobati mata yang rusak akibat kecelakaan atau setelah operasi, obat tersebut mungkin lebih berisiko daripada suntikan intravena (Brand et al., 2021).

Cairan steril atau larutan berminyak dari alkaloid, garam alkaloid, antibiotik, atau zat lain disebut larutan mata dan dimaksudkan untuk disuntikkan ke mata. Larutan berair apa pun yang digunakan untuk tujuan antibakteri, anestesi, mydriatik, miotik, atau diagnostik harus berupa larutan oftalmik isotonik. Ini juga dikenal sebagai collyria atau obat tetes mata (Jumelle et al., 2020).

Sejauh ini penggunaan tetes mata merupakan rute pemberian obat yang paling umum digunakan untuk mengatasi keluhan mata. Sediaan tetes mata tersedia dalam kemasan botol kecil untuk mempermudah digunakan dan diteteskan langsung ke mata. Kemampuan pasien untuk menggunakan obat tetes mata secara mandiri dan berhasil dapat menghadirkan tantangan besar, berpotensi menyebabkan ketidakpatuhan dan kegagalan pengobatan (Gao et al., 2018).

7.3 Obat Tetes Mata Golongan Steroid

Sejenis obat tetes mata yang dikenal sebagai obat tetes mata adalah obat tetes mata dengan kandungan steroid. Pada umumnya sesuai dengan peraturan obat tetes mata dengan kandungan steroid adalah sediaan tetes mata yang harus dibeli dengan menggunakan resep dokter. Akan tetapi pada kenyataannya

banyak masyarakat menggunakan obat ini tanpa resep dari dokter, menggunakannya sebagai pengobatan swamedikasi. Tanpa diketahui penggunaan kortikosteroid dalam jangka panjang dapat mengakibatkan terjadinya resiko Glaukoma (Ramadhan et al., 2020).

Dokter ahli, termasuk Dokter Spesialis Mata UGM, mengklaim bahwa penggunaan steroid yang tidak teratur dan dalam jangka panjang dapat menyebabkan glaukoma yang tidak dapat disembuhkan kebutaan. Data dari WHO digunakan untuk mendukung hal ini. Yang menyatakan bahwa Asia dan Afrika menyumbang lebih dari 90% kasus kebutaan dunia, dengan Asia Tenggara menyumbang sepertiga kasus. Secara persentase, glaukoma adalah penyebab utama. 0,16% (Elfreda et al., 2023).

Penggunaan kortikosteroid untuk penggunaan inflamasi pada bagian mata sudah memang diperdayakan sejak tahun 1950 pada saat pemebrian hormone adrenokortikotropik yang berasal dari hipofisis penggunaan sistemik . kortikosteroid efektif sebagai pelindung pada struktur mata dari kerusakan yang disebabkan oleh inflamasi oleh steroid yang bersifat tidak spesik, meskipun kortikosteroid yang terlalu sering dan pada dosis yang tinggi akan menyebabkan efek samping yang lebih membahayakan pada pasien (Husna, 2018).

7.4 Farmakokinetika Obat Tetes Mata

Kebanyakan obat yang digunakan untuk sediaan mata diformulasikan sebagai sediaan topical, injeksi subkonjungtiva, subtenon dan retobulbar. Hubungan antara durasi kontak obat dengan absorbs obat dapat disimpulkan bahwa semakin lama durasi kontak obat dengan mata maka akan meningkatkan jumlah absorbs obat.

7.4.1 Mekanisme Absorpsi Obat Tetes Mata

Obat yang masuk ke mata melalui kornea harus dilakukan secara bertahap. Penyerapan scleral atau konjungtiva kurang efisien daripada penyerapan kornea. Banyak obat tetes mata yang diberikan ke mata sebagai larutan garam dan memiliki basa yang buruk. Bergantung pada pH dan sifat unik bahan kimia, basa bebas dan garam akan berada dalam kesetimbangan. Obat mungkin bersifat asam untuk membantu menjaga stabilitas penyimpanan dan kelarutan, tetapi seiring waktu obat ini secara bertahap akan menetralkan kerja cairan lakrimal, dengan cepat mengubahnya ke rentang pH fisiologis (kira-kira pH 7,4), di mana akan ada cukup basa bebas untuk memulai penetrasi epitel kornea. Itu langsung berdisosiasi setelah memasuki epitel yang membagi basis bebas yang tidak terdisosiasi. Karena kelarutannya dalam air, sebagian dari gugus disosiasi akan memiliki kecenderungan untuk memasuki stroma.

Proses identik yang terjadi pada permukaan luar epitel harus terjadi lagi di persimpangan stroma dan endotelium. Obat akhirnya terpisah dari tubuh, meninggalkan endotelium aqueous humor. Di sini, ia dapat dengan mudah berdifusi ke dalam badan siliar dan iris, di mana ia akan mengarahkan efek farmakologisnya.

Mekanisme absorpsi dari obat tetes mata melalui jalan konjungtiva dan kornea yang paling utama dalam pemberian obat untuk efek terlokalisasi. Penetrasi obat melalui kornea mata merupakan suatu proses absorpsi yang melalui 3 lapisan dengan solubilitas yang berbeda, yaitu dengan komposisi hidrofobik pada epitel, hidrofilik pada stroma dan hidrofobik pada endotel. Obat untuk mata memiliki akses untuk penyerapan obat yang langsung ke daerah yang diharapkan dan mampu mengurangi paparan dan efek samping yang sistemik yang umumnya tidak digunakan untuk mata. Hal lain yang menjadi pertimbangan adalah konsentrasi obat sistemik pada mata lebih rendah jika dibandingkan dengan obat lain yang diberikan pada mata.

7.4.2 Mekanisme Distribusi Obat Tetes Mata

Distribusi untuk sediaan obat mata tergantung pada kemampuan substansi obat yang berikatan dengan jaringan, dari distribusi obat dapat dilihat jika afinitas berikatannya tinggi maka eliminasi obat dari mata akan diperlambat. Distribusi obat pada jaringan memiliki gradient konsentrasi yang paling tinggi di kornea, lalu konjungtiva, humor akuos, iris – korpus siliaris, lensa, vitreus, koroid dan retina (Gomes & Santo, 2019).

Pemberian obat secara yang diberikan secara topikal pada umumnya tidak mampu mencapai target dalam pengobatan untuk mata. Terkecuali obat diabsorpsi melalui kornea dan menuju sirkulasi sistemik yang kemudian didistribusikan ulang ke retina/koroid (Gomes & Santo, 2019).

7.4.3 Mekanisme Metabolisme Obat Tetes Mata

Sediaan tetes mata adalah sediaan farmasi yang tidak dimetabolisme di hati. Mekanisme metabolisme dari sediaan tetes mata adalah sumber utama dari enzim yang akan memetabolisme dari sediaan adalah badan siliar yang digunakan untuk proses detoksifikasi dan eliminasi sediaan obat yang ada pada mata. Penempatan dari enzim – enzim ini dalam satu jaringan merupakan hal yang paling penting dalam proses metabolisme karena produk untuk hasil oksidasi dan reduksi pada Fase I yaitu Sitokrom P-450 lebih bersifat reaktif dan toksik jika dibandingkan dari bentuk awal obat tersebut. Konjugasi Fase II dilaksanakan dengan bantuan enzim detoksifikasi. Metabolisme obat dari bentuk aktif menjadi inaktif atau metabolit dapat terjadi prekornea, kornea dan humor akuos (Babizhayev, 2009).

7.4.4 Mekanisme Ekskresi Obat Tetes Mata

Proses ekskresi dari sediaan obat tetes mata dapat dibagi menjadi 2 rute, yaitu melalui retina dan melalui humor akuos. Perjalanan obat mulai dari penyerapan sampai ke ekskresi dimana pada awalnya obat masuk ke dalam mata melalui kornea

dan sebagian obat masuk melalui konjungtiva dan sklera kemudian obat dieliminasi dari bilik mata depan oleh h=humor akuos melalui jalur trabekula dan anal schlem. Eliminasi obat dari mata berjalan menuju sirkulasi sistemik melalui sawar humor akuos darah kemudian berjalan menuju bagian posterior mata melalui retina. Pemberian yang dilakukan secara intravitreal akan dieliminasi dari vitreus melalui rute posterior dan menuju bilik mata posterior (Lanier et al., 2021).

7.5 Kekurangan dan Kelebihan Sediaan Obat Tetes Mata

Semua sediaan farmasi pasti memiliki kekurangan dan kelebihan, tidak terkecuali untuk sediaan obat tetes mata.

Keuntungan daripada sediaan tetes mata adalah :

1. Mudah digunakan karena hanya tinggal meneteskan sediaan kedalam mata tanpa memerlukan bantuan khusus dari tenaga medis
2. Sediaan memiliki area penyerapan yang besar dan luas
3. Mampu menghindari metabolisme hepatic lintas pertama
4. Pemberian dosis sediaan lebih kecil
5. Merupakan sediaan steril sehingga meminimalkan terjadinya resiko infeksi
6. Efeknya lebih cepat.

Kerugian dari sediaan tetes mata :

1. Waktu kontak antara bahan obat dengan mata relatif singkat
2. Biavailabilitas sediaan obat tetes mata relative rendah dan lambat.

Syarat utama sediaan tetes mata adalah harus steril dan tidak boleh mengandung pirogen, memiliki pH yang sesuai dan harus isotonis.

DAFTAR PUSTAKA

- Agarwal, P., Craig, J. P., & Rupenthal, I. D. (2021). Formulation considerations for the management of dry eye disease. *Pharmaceutics*, 13(2), 207.
- Ayuchecaria, N., Nurzaqia, S., & Ahdy, N. F. (2020). Perbedaan Tingkat Pengetahuan Pasien Sebelum Dan Sesudah Pemberian Leaflet Tentang Cara Penggunaan Dan Penyimpanan Obat Tetes Mata Di Apotek Perintis Kuripan Banjarmasin. *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*, 3(2), 369–376.
- Babizhayev, M. A. (2009). Potentiation of intraocular absorption and drug metabolism of N-acetylcarnosine lubricant eye drops: Drug interaction with sight threatening lipid peroxides in the treatment for age-related eye diseases. *Drug Metabolism and Drug Interactions*, 24(2–4), 275–324.
- Brand, G., Hecht, I., Burgansky-Eliash, Z., Naftali Ben Haim, L., Leadbetter, D., Spierer, O., & Achiron, A. (2021). Comparison of the usability of eye drop aids and the conventional bottle. *Journal of Clinical Medicine*, 10(23), 5658.
- Elfreda, S. S., Himayani, R., & Sangging, P. R. A. (2023). Pengaruh Penggunaan Obat Kortikosteroid Terhadap Kejadian Glaukoma Akut. *Medical Profession Journal of Lampung*, 13(4.1), 144–149.
- Gao, X., Yang, Q., Huang, W., Chen, T., Zuo, C., Li, X., Gao, W., & Xiao, H. (2018). Evaluating eye drop instillation technique and its determinants in glaucoma patients. *Journal of Ophthalmology*, 2018.
- Gomes, J. A., & Santo, R. M. (2019). The impact of dry eye disease treatment on patient satisfaction and quality of life: A review. *The Ocular Surface*, 17(1), 9–19.
- Husna, C. A. (2018). Peranan protein adhesi matriks ekstraselular dalam patogenitas bakteri *Staphylococcus aureus*. *AVERROUS: Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan Malikussaleh*, 4(2), 99–110.

- Jumelle, C., Gholizadeh, S., Annabi, N., & Dana, R. (2020). Advances and limitations of drug delivery systems formulated as eye drops. *Journal of Controlled Release*, 321, 1–22.
- Lanier, O. L., Manfre, M. G., Bailey, C., Liu, Z., Sparks, Z., Kulkarni, S., & Chauhan, A. (2021). Review of approaches for increasing ophthalmic bioavailability for eye drop formulations. *Aaps Pharmscitech*, 22, 1–16.
- Matsuo, T., Tsuchida, Y., & Morimoto, N. (2002). Trehalose eye drops in the treatment of dry eye syndrome. *Ophthalmology*, 109(11), 2024–2029.
- Moscovici, B. K., Holzchuh, R., Chiacchio, B. B., Santo, R. M., Shimazaki, J., & Hida, R. Y. (2012). Clinical treatment of dry eye using 0.03% tacrolimus eye drops. *Cornea*, 31(8), 945–949.
- Pan, Q., Angelina, A., Marrone, M., Stark, W. J., & Akpek, E. K. (2017). Autologous serum eye drops for dry eye. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2.
- Ramadhan, N. D., Mahdiyyah, F., Ornelia, T. F., Nafikhah, W. Z., Anugraheni, U. Y., Hidayat, M. H., Wardana, A. G., Mabilla, R. U., Prasetyo, M. R., & Nisa, F. (2020). Pengetahuan, sikap, dan praktik penggunaan obat tetes mata kortikosteroid. *Jurnal Farmasi Komunitas*, 6(2), 66–70.
- Walsh, K., & Jones, L. (2019). The use of preservatives in dry eye drops. *Clinical Ophthalmology*, 1409–1425.

BAB 8

OBAT TETES TELINGA (OTT)

Oleh Zulmai Rani

8.1 Pendahuluan

Pengembangan teknologi dan ilmu pengetahuan yang semakin pesat dalam bidang pelayanan kesehatan, industri farmasi harus terus mengembangkan produksi obat dan formulasi obat. Peningkatan mutu dan efisiensi produksi obat dilakukan dengan cara mengembangkan metode produksi dan memformulasi obat agar lebih dapat diterima dan memenuhi kebutuhan masyarakat.

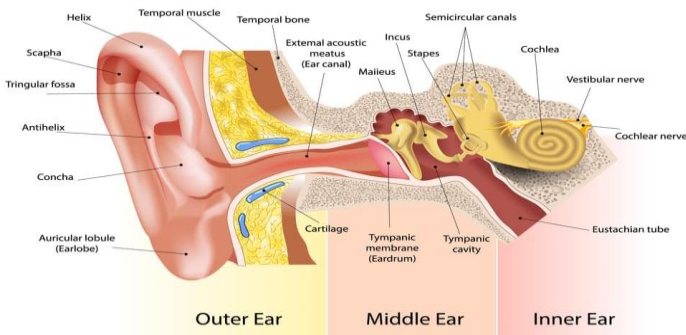
Dalam perkembangannya obat tersebut berkembang menjadi obat yang digunakan untuk telinga. Obat ini kemudian dikembangkan sebagai obat yang digunakan untuk mengatasi masalah telinga seperti penyumbatan karena kotoran, infeksi, dan lainnya. Sediaan farmasi yang digunakan pada telinga, berupa larutan, suspensi, dan salep yang dibuat dalam kondisi steril (Ansel, 2005). Obat tetes, juga dikenal sebagai *guttae*, adalah komponen sediaan farmasi yang termasuk dalam sediaan steril (Sanjoyo, 2006). *Guttae* adalah sediaan cair dalam bentuk larutan emulsi atau suspensi yang digunakan untuk obat dalam atau luar (Joenoes, 2003).

Tetes telinga adalah sediaan steril di mana bahan aktif terbagi atau terlarut dalam air atau pelarut lainnya. Sediaan tetes telinga biasanya digunakan untuk menyembuhkan peradangan dan infeksi liang telinga serta berfungsi sebagai anti nyeri dan anti bakteri. Sediaan tetes telinga harus isotonis, jernih, dan bebas bakteri dan jamur (Tjay & Rahardja, 2010).

Penggunaan tetes telinga yaitu untuk melepaskan atau melunakkan kotoran telinga, antiinfeksi ringan, antiseptik dan anestesi, antiradang, mengeringkan permukaan telinga yang berair dan membersihkan telinga setelah pengobatan. Keuntungan tetes telinga yaitu, sangat efektif untuk dosis kecil, dan mudah digunakan, terutama untuk bayi dan balita yang belum bisa untuk menelan obat serta dapat mengatur dosis, warna, bau, dan rasa. Sedangkan kerugiannya yaitu stabilitas larutan yang kurang baik, kebutuhan untuk dosis yang tepat, dan masalah pembuatan untuk menutupi rasa zat aktif yang tidak menyenangkan dan pahit (Ansel, 1989).

8.2 Anatomi dan Fisiologi Telinga

Gelombang suara atau gelombang udara yang ditemukan di telinga mengalami transformasi menjadi impuls pulsa listrik sebelum melewati korteks pendengaran (Olajide et al., 2015). Telinga berfungsi untuk mendengar dan menjaga keseimbangan. Telinga dapat dibagi menjadi 3 bagian yaitu :



Gambar 8.1. Anatomi Telinga

a. Telinga luar

Telinga luar terdiri dari daun telinga (pinna), saluran telinga (*canalis auditorius externus*), dan gendang telinga (membran timpani) membentuk telinga luar (Pearce,

2009). Dalam rentang 3000 Hz hingga 4000 Hz, *canalis auditorius eksternus* meningkatkan sensitivitas telinga. Kanal ini berukuran panjang sekitar 2,5 cm dan terdiri dari sepertiga tulang rawan dan dua pertiga tulang dalamnya. Tulang-tulang kecil telinga tengah menerima getaran dari udara melalui membran timpani. Tekanan suara lebih dari 160 dB dapat menyebabkan kerusakan gendang telinga.

b. Telinga tengah

Rongga timpani, juga dikenal sebagai telinga tengah, yang merupakan bilik kecil berisi udara. Membran timpani memisahkan rongga tersebut dari meatus auditorius eksternal. Osikulus adalah bagian yang paling penting dari telinga tengah. Bagian tulang temporalis di belakang telinga disebut prosesus mastoideus, dan ruang udara di atasnya adalah antrum mastoideus, yang terhubung ke rongga telinga tengah (Pearce, 2009).

Membran timpani memiliki bentuk agak oval dan memiliki selaput tipis pada ujung liang telinga. Gendang telinga memiliki bentuk kerucut dan cekung ketika dilihat melalui liang telinga. *Pars tensa*, bagian utama gendang telinga, dan *pars flaccida*, bagian kecilnya, terletak di atas *manubrium malleus* (Moller, 2012).

c. Telinga dalam

Koklea, sebuah struktur kecil berbentuk spiral yang berisi cairan, merupakan bagian dari telinga. Stapes menekan membran lentur yang menutupi jendela oval koklea saat gendang telinga bergerak, menyebabkan tekanan pada cairan ke dalam koklea. Membran basilaris menjadi fleksibel karena getaran ini. Sinyal dikirim ke otak kemudian melalui saraf auditorius. Saraf ini memberikan informasi tentang frekuensi dan intensitas suara. Di salah satu ujung rongga vestibular koklea terdapat jendela oval.

Duktus koklearis berada di tengah dan rongga timpani berada di ruang ketiga.

8.3 Definisi Tetes Telinga

Tetes telinga, atau *Guttae Auriculares*, merupakan obat tetes yang dimasukkan ke dalam telinga. Tetes telinga dibuat dengan cairan pembawa, bukan air, kecuali dinyatakan dengan cara lain (Depkes, 1979).

Tetes telinga merupakan preparat steril yang mengandung zat aktif yang larut atau terdiri dari air atau bahan pelarut lainnya. Umumnya, tetes telinga mengandung obat pereda nyeri dan anti bakteri serta untuk mengobati peradangan dan infeksi di dalam liang telinga. Persyaratan untuk tetes telinga adalah harus memiliki keseimbangan osmotik, transparan, dan bebas dari mikroorganisme seperti bakteri dan jamur (Tjay & Rahardja, 2010).

Tetes telinga adalah larutan, suspensi, dalam jumlah kecil untuk melepaskan kotoran telinga atau untuk mengobati rasa sakit, infeksi, atau peradangan (Ansel, 1989). Obat tetes telinga memberikan efek lokal. Obat-obatan ini dapat berupa anestetik lokal, zat antibakteri, dan zat antijamur. Hanya obat tetes telinga yang tidak menggunakan air sebagai pelarut. Akibatnya, untuk memastikan bahwa obat tetes telinga tidak melekat pada telinga, sangat penting untuk memperhatikan kekentalannya. Agar obat mudah melekat pada dinding telinga, cairan pelarut yang digunakan harus memiliki viskositas yang tepat (Anief, 2005).

Cairan pembawa yang digunakan harus cukup viskositas agar obat tidak menempel pada dinding telinga. Gliserol dan propilenglikol adalah contoh cairan pembawa yang umum digunakan, tetapi etanol, heksilenglikol, dan minyak lemak nabati juga dapat digunakan. Sorbitan, polisorbat, atau surfaktan lain yang sesuai dapat digunakan sebagai zat pensuspensi. Tingkat keasaman dan kebiasaan, kecuali dinyatakan lain, berkisar antara

0,5 dan 0,6. Penyimpanan, dalam tutup yang rapat (Depkes, 1979).

8.3.1 Kelebihan dan Kekurangan Tetes Telinga

Kelebihan tetes telinga :

- Propilen glikol dapat mempertahankan pelekatan pada jaringan telinga.
- Cepat memberikan efek karena diteteskan langsung ke area yang sakit.
- Digunakan untuk membersihkan kotoran di telinga dan mengobati infeksi, peradangan, atau rasa sakit.
- Bisa berfungsi sebagai anestetik lokal dan antibiotik.

Kekurangan tetes telinga :

- Ada kemungkinan menyebabkan rasa sakit ketika digunakan
- Sulit untuk digunakan sendiri
- Bisa menyebabkan sesak napas, gatal, kehilangan pendengaran, iritasi dan rasa sakit di telinga.
- Dapat menyebabkan gangguan penglihatan, peningkatan rasa haus, dan sakit kepala.
- Tidak boleh digunakan terlalu lama karena dapat menyebabkan ketergantungan.

8.3.2 Persyaratan Sediaan Tetes Telinga

Sifat fisik bahan kimia yang diperlukan untuk tetes telinga adalah:

1. Kelarutan

Sebagian besar dapat larut dalam cairan pembawa, yang biasanya digunakan sebagai tetes telinga. Namun, jika obat tidak dapat larut dalam cairan pembawa, maka obat dapat dibuat menjadi suspensi. Jika sediaan

berbentuk suspensi, maka sorbitan (span) atau polisorbitat (tween) dapat digunakan sebagai zat pengemulsi.

2. Viskositas

Sangat penting untuk memperhatikan viskositas sediaan tetes telinga karena ini berfungsi untuk memastikan bahwa sediaan tetap berada di dalam saluran telinga untuk jangka waktu yang lama.

3. Sifat Surfaktan

Surfaktan akan membantu penyebaran sediaan dan membersihkan kotoran di telinga.

4. Pengawet

Beberapa tetes telinga perlu dilindungi dari pertumbuhan bakteri.

5. Sterilisasi

Sediaan untuk tetes telinga harus dibuat dalam kondisi steril.

6. pH Optimum

pH larutan telinga yang ideal adalah 5,0–6,0. Larutan alkali biasanya tidak digunakan karena tidak sesuai dengan kondisi fisiologis dan menciptakan lingkungan yang mendukung pertumbuhan infeksi. Bakteri dan jamur akan berkembang lebih cepat ketika pH telinga naik dari asam ke alkali (Anief, 2005).

8.3.3 Komponen Tetes Telinga

Beberapa komponen untuk tetes telinga terdiri dari:

1. Zat aktif, seperti neomisin, kloramfenikol, gentamycin sulfat, dan sebagainya

2. Zat tambahan, seperti:

Pelarut/Pembawa, gliserin; propilenglikol, minyak nabati, air Pemilihan pembawa menjadi penting karena dapat mempengaruhi waktu kontak antara obat dengan permukaan yang sakit. bukan air

3. Antioksidan seperti alfa tokoferol, asam ascorbat, Na-disulfida, dan Na-bisulfit.
4. Pengawet : Klorbutanol dan kombinasi paraben
Syarat Pengawet :
 - a. Harus efisien dan efektif
 - b. Tidak berinteraksi dengan bahan aktif atau bahan lain
 - c. Tidak menimbulkan iritan
 - d. Tidak toksis
5. Pensuspensi misalnya : Span dan Tween (Syamsuni, 2006).

8.4 Jenis-jenis Tetes Telinga

Tetes telinga dibagi menjadi dua, yaitu:

1. Tetes telinga untuk melepaskan Kotoran Telinga
Kotoran telinga adalah campuran sekresi dari kelenjar sebacea dan keringat di bagian luar saluran telinga. Kotoran telinga dapat kering dan melekat pada sel-sel epitel, menyebabkan gatal dan gangguan pendengaran. Kotoran telinga yang mengeras dan tidak dapat dihilangkan dapat dilunakkan dengan tetes telinga natrium bikarbonat. Minyak mineral encer, minyak nabati, dan hidrogen peroksida telah lama digunakan untuk melunakkan kotoran di telinga. Karbamida peroksida dalam gliserin anhidrat juga dapat memungkinkan pengeluaran oksigen dari kotoran telinga, yang dapat mempermudah pengeluarannya.
2. Tetes telinga sebagai Antiinfeksi, Antiradang, dan Analgetik
Untuk melawan infeksi pada permukaan luar telinga, obat-obatan seperti kloramfenikol, kolistin sulfat, neomisin, polimiksin B sulfat, dan nistatin dibuat menjadi suspensi atau larutan dalam gliserin anhidra atau propilenglikol. Bahan pengangkut yang kental ini memungkinkan obat

tetap bersama jaringan telinga lebih lama karena sifatnya yang menarik kelembapan dari jaringan telinga, yang mengurangi peradangan. Untuk membantu mengurangi rasa sakit yang sering disertai infeksi telinga, beberapa tetes telinga mengandung analgesik seperti antipirin dan anestetik lokal seperti lidokain, dibukain, dan benzokain dalam pelarut propilen glikol dan gliserin anhidrida.

Tetes telinga yang mengandung zat antiinflamasi seperti hidrokortison dan deksametason natrium fosfat adalah untuk mengurangi peradangan dan pembengkakan yang sering muncul saat atau setelah pengobatan infeksi telinga. Larutan hidrogen peroksida, campuran alkohol untuk digosokkan, dan asam asetat (5%) dalam etil alkohol (85%) sering digunakan untuk membersihkan telinga setelah berenang untuk mencegah infeksi atau iritasi.

Kondisi yang Memerlukan Obat Tetes Telinga

1. Radang telinga bagian luar

Infeksi bakteri atau jamur dapat menyebabkan peradangan di saluran telinga, yang terletak di antara gendang telinga dan telinga bagian luar, tempat saluran telinga biasanya dibersihkan. Karena kondisi ini sangat umum dialami oleh perenang, kondisi ini juga dikenal sebagai telinga perenang. Selain itu, ada beberapa alasan lain yang dapat menyebabkan otitis eksterna. Ini termasuk luka atau cedera, cara membersihkan telinga yang salah, penggunaan alat bantu pendengaran, psoriasis, atau masuknya benda asing ke dalam lubang telinga.

2. Radang telinga bagian tengah akut

Infeksi bakteri, virus, atau jamur biasanya menyebabkan peradangan telinga bagian tengah atau otitis media yang tiba-tiba. Karena saluran eustachius masih pendek pada anak-anak, infeksi rongga hidung sering terjadi pada anak-anak. Selain itu, paparan asap rokok atau

kebiasaan minum susu dari botol sambil berbaring adalah faktor lain yang dapat meningkatkan kemungkinan otitis media tiba-tiba.

3. Radang telinga bagian tengah kronis

Jika otitis media akut berlangsung lebih dari enam minggu, itu dapat berubah menjadi kronis dan memerlukan pengobatan segera untuk menghindari masalah kesehatan lain seperti gangguan pendengaran akibat kerusakan gendang telinga, penyebaran infeksi ke tulang telinga yang lebih parah, atau bahkan infeksi selaput otak atau meningitis (Ansel, 1989).

8.5 Cara Penggunaan Tetes Telinga

1. Bersihkan tangan dengan sabun dan air
2. Berdiri atau duduk di depan cermin
3. Bersihkan telinga dengan cotton bud
4. Pastikan ujung penetes tidak patah atau pecah
5. Usahakan tetap bersih; jangan menyentuh ujung penetes dengan apapun
6. Masukkan sediaan tetes telinga dengan miringkan kepala dan memegang daun telinga
7. Untuk meluruskan saluran telinga, tarik daun telinga ke atas dan ke belakang
8. Tekan perlahan ke dalam botol tetes telinga sampai mendapatkan jumlah tetesan yang diinginkan
9. Pertahankan posisi kepala miring selama 2-3 menit,
10. Pasang kembali dan kencangkan tutup botol dengan segera, jangan menyeka atau membilas ujung botol tetes telinga dan ujung pipet tetes (Gili, 2018).

8.6 Wadah penyimpanan Tetes Telinga

Obat tetes telinga biasanya dikemas dalam botol plastik dengan ujung yang tajam yang menyerupai wadah obat tetes mata dan menggunakan wadah plastik atau botol kaca dengan penutup yang berpipet.

Keuntungan wadah plastik :

- Murah, ringan, dan tidak mudah pecah
- Mudah digunakan dan tidak terkontaminasi

Kekurangan wadah plastik :

- Permiabel terhadap senyawa air dan racun, dan mampu menyerap pengawet.
- Jika disimpan dalam waktu yang lama, dapat merusak pengawet, menyebabkan produk kering, dan teroksidasi.

8.7 Evaluasi Sediaan Tetes Telinga

1. Organoleptis

Pengujian sediaan dengan indera untuk menunjukkan bentuk atau kekentalan, warna, dan aroma. Jika warna dan aroma sediaan tidak berubah, sediaan dikatakan stabil.

2. pH

pH sediaan tetes telinga berkisar antara 5-6, dan suasana basa tidak diinginkan karena tak fisiologis dan memberikan medium untuk pertumbuhan bakteri.

3. Kejernihan (bebas dari partikel kasar/tdk larut)

4. Tonisitas

Formulasi obat tetes telinga sebaiknya dibuat mendekati isotonik agar tidak menyebabkan sensasi nyeri. Untuk menciptakan larutan mendekati isotonik, dapat menggunakan larutan isotonik sedang atau sedikit hipotonik.

8.8 Kesimpulan

Tetes telinga digunakan untuk melepaskan/melunakkan serumen, antiinfeksi, antiseptik dan anestesi, antiradang, dan mengeringkan permukaan telinga yang berair. Agar efek terapi yang diinginkan dicapai, tetes telinga harus digunakan dengan benar. Agar tidak menimbulkan rasa sakit, obat tetes telinga ini harus isotonis dan tidak mengandung partikel kasar.

DAFTAR PUSTAKA

- Anief, M. (2005). *Ilmu Meracik Obat*. Yogyakarta. Gadjah Mada University Press.
- Ansel, C. Howard.(2005). *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi, Edisi IV, Universitas Indonesia, Jakarta*.
- Ansel, H. C. (1989). Pengantar bentuk sediaan farmasi. *Edisi, 4*, 390–391.
- Depkes, R. I. (1979). Farmakope Indonesia edisi ketiga. *Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia*, 93–94.
- Gili Timu Banggo, G. (2018). *Tingkat Pengetahuan Masyarakat Tentang Dagusibu Obat Di Desa Ndetundora III Kabupaten Ende*. Poltekkes Kemenkes Kupang.
- Joenoos, N. Z. (2003). *ARS PRESCRIBENDI 2 Edisi 2: Resep yang rasional*. Airlangga University Press.
- Olajide, T. G., Usman, A. M., & Eletta, A. P. (2015). Knowledge, Attitude and Awareness of Hazards Associated with Use of Cotton Bud in a Nigerian Community. *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 4, 248–253.
- Pearce, E. C. (2009). *Anatomi dan fisiologi untuk paramedis*. PT Gramedia Pustaka Utama.
- Sanjoyo, R. (2006). Obat (biomedik farmakologi). *Yogyakarta: D3 Rekam Medis FMIPA UGM*.
- Syamsuni, H. (2006). Farmasetika dasar dan hitungan farmasi. *Jakarta: Egc*.
- Tjay, T. H., & Rahardja, K. (2010). Obat-obat penting: Khasiat, penggunaan dan efek-efek sampingnya-Google Buku. *Badan Pengawas Obat Dan Makanan, Indonesia*, 173.

BAB 9

OBAT TETES HIDUNG (OTH)

Oleh Anggun Syafitri

9.1 Pendahuluan

Obat tetes hidung adalah cairan berair yang dimaksudkan untuk disemprotkan atau diteteskan ke rongga hidung. Area permukaan yang besar untuk penyerapan obat disediakan oleh mikrovili yang ada di sepanjang sel epitel kolumnar pseudo-stratifikasi mukosa hidung di rongga hidung dewasa, yang memiliki kapasitas sekitar 20 mL. Jaringan hidung sangat vaskularisasi, karena penyerapan sistemik dapat dimungkinkan dengan cara yang efektif. Melewati first-pass metabolisme adalah manfaat lain dari penghantaran obat melalui hidung. Bioavailabilitas intranasal telah terbukti sama efektifnya dengan suntikan untuk beberapa peptida dan zat molekul kecil. Namun, ketika berat molekul senyawa meningkat, bioavailabilitas menurun. Protein yang terbuat dari sejumlah besar asam amino memiliki bioavailabilitas rendah. Menariknya beberapa literatur menunjukkan bahwa surfaktan dapat meningkatkan bioavailabilitas hidung dengan molekul besar. Untuk mempertahankan fungsi siliaris normal, tetes hidung disiapkan dengan sifat yang sama seperti sekresi hidung, oleh karena itu tonisitas, pH, dan viskositas formulasi dipertimbangkan (Felton, 2013).

Tetes hidung bersifat isotonik dan pH dipertahankan dalam kisaran 4,5-6,5 dengan bantuan buffer (**Pradhan, 2009**). Tetes hidung adalah salah satu sistem pengiriman obat yang paling sederhana dan nyaman. Tetes hidung lebih mudah menyebar daripada semprotan hidung. Namun, kurangnya

ketepatan dosis adalah kelemahan dari sistem ini.³ Telah dilaporkan bahwa tetes hidung menyimpan albumin serum manusia di lubang hidung lebih efisien daripada semprotan hidung.

Lebih menarik lagi, tetes hidung dapat digunakan untuk pengiriman vaksin melalui rute hidung (Lemoine, 2020). Selanjutnya, bersama dengan zat obat aktif ini, eksipien lain juga dapat digunakan untuk peningkatan viskositas atau untuk meningkatkan kelarutan zat obat di dalam kendaraan. Hydroxypropyl methylcellulose adalah salah satu contoh penambah viskositas yang biasa digunakan dalam larutan hidung. Polisorbat 80 (tween 80) dapat digunakan sebagai pelarut/penstabil dalam formulasi (U.S. Pharmacopeia, 2016).

9.2 Defenisi Obat Tetes Hidung

Sediaan hidung adalah cairan, semisolid atau sediaan padat yang digunakan pada rongga hidung untuk memperoleh suatu efek sistemik atau lokal. Berisi satu atau lebih bahan aktif. Sediaan hidung sebisa mungkin tidak mengiritasi dan tidak memberi pengaruh yang negatif pada fungsi mukosa hidung dan cilianya. Sediaan hidung mengandung air pada umumnya isotonik dan mungkin berisi excipients, sebagai contoh, untuk melakukan penyesuaian sifat merekat untuk sediaan, untuk melakukan penyesuaian atau stabilisasi pH, untuk meningkatkan kelarutan bahan aktif, atau kestabilan sediaan itu.

Menurut FI IV : Tetes hidung adalah Obat tetes hidung (OTH) adalah obat tetes yang digunakan untuk hidung dengan cara meneteskan obat kedalam rongga hidung, dapat mengandung zat pensuspensi, pendapar dan pengawet.

9.3 Eksipien Obat Tetes Hidung

Tetes hidung adalah obat tetes yang digunakan untuk hidung dengan cara meneteskan obat ke dalam rongga hidung; dapat mengandung zat pensuspensi, pendapar dan pengawet. Berikut eksipien yang digunakan untuk formulasi sediaan tetes hidung :

1. Cairan pembawa umumnya digunakan air. Cairan pembawa sedapat mungkin mempunyai pH antara 5,5 sampai 7,5, kapasitas dapar sedang, isotonis atau hampir isotonis.
2. Zat pensuspensi dapat digunakan sorbitan, polisorbitat atau surfaktan lain yang cocok, kadar tidak boleh lebih dari 0,01% b/v.
3. Zat pendapar dapat digunakan dapar yang cocok dengan pH 6,5 dan dibuat isotonis menggunakan natrium klorida secukupnya.
4. Zat pengawet umumnya digunakan benzalkonium klorida 0,01% b/v sampai 0,1% b/v.

Tetes hidung dibuat dalam jumlah kecil (10 atau 25 ml) dalam botol gelas berwarna bergalur dengan plastik penyegel dan penetes. Pemilik spray menyiapkan dalam wadah tipe bertekanan. Penggunaan jangka waktu lama obat vasokonstriktor dalam hidung dapat menyebabkan kerusakan mukosa hidung (Tungadi, 2017).

9.4 Syarat-Syarat Obat Tetes Hidung

Berikut merupakan syarat dalam formulasi obat tetes hidung :

1. Isotonisitas Penggunaan larutan berair lambat laun menjadi perhatian pada pertanyaan tonisitas karena ditemukan bahwa baik larutan konsentrasi rendah dan tinggi keduanya menyebabkan iritasi pada membran mukosa hidung yang tidak nampak jika larutan isotonis atau sedikit hipertonis

digunakan. Jadi, larutan dekstrosa isotonis dan larutan NaCl isotonis telah menjadi bagian dari pelarut untuk sediaan ini.

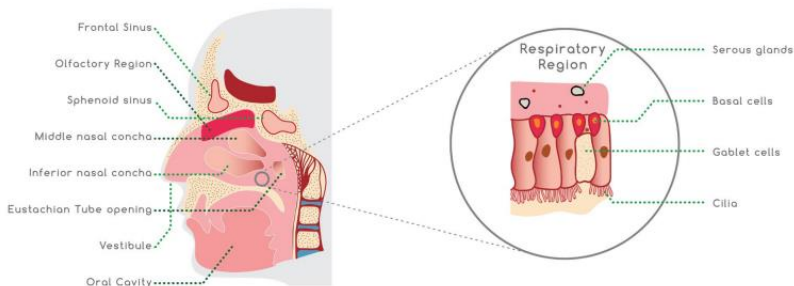
2. Konsentrasi Ion Hidrogen Fabricant telah menemukan bahwa pH sekresi hidung orang dewasa tidak tetap tetapi secara normal bervariasi dari 5,5- 6,5, sementara pH hidung anak-anak pada range 5-6,7. pH cenderung naik menjadi alkali selama serangan rhinitis akut. Jika terdapat inflamasi kuat, pergeserannya menuju ke lebih asam. Larutan yang sedikit asam lebih efektif dalam pengobatan flu dan infeksi sinus. Telah ditemukan bahwa penggunaan obat alkali dalam hidung cenderung untuk meningkatkan sekresi lebih alkali. Sementara penggunaan larutan asam cenderung untuk meningkatkan keasaman sekresi.

Oleh karena itu, penggunaan tetes hidung yang lebih alkali selama rhinitis dan rhinosinusitis akut dikontraindikasikan karena cenderung untuk membuat sekresi abnormal yang sudah alkali lebih alkali, atau sedikitnya memperpanjang kondisi ini. Konsentrasi ion hidrogen dalam larutan hidung juga penting untuk alasan lain. Asam rendah tidak menguntungkan untuk pertumbuhan bakteri. Perubahan pH juga berhubungan dengan aksi silia normal dan menghambat aksi perlindungan silia, yang sangat tidak diinginkan.

Telah ditunjukkan bahwa obat dari garam Na sulfonamida telah merusak aksi silia, aksi menyengat pada membran mukosa dan cenderung menginduksi sensitivitas obat. Untuk mengatasi alkali kuat, sifat mengiritasi dan penguraian sulfonamida, Yonkman telah merekomendasikan penggunaan propilenglikol untuk obat-obat ini. Yonkman menggunakan 3% larutan propilenglikol sulfathiazol dan 10% larutan sulfonamida. Larutan sedikit asam dalam reaksinya. Bagaimanapun, sulfonamida yang umum digunakan dalam tetes hidung adalah sulfasetamid Na dan sulfisoxazol dietanolamin. Ini adalah sulfonamida larut dan esensial netral dalam reaksi (pH 7,4-7,5) dan tidak menyebabkan iritasi disebabkan oleh sulfonamida yang lebih (Tungadi, 2017).

9.5 Anatomi dan Fisiologi Hidung

Peran utama rongga hidung adalah penciuman dan pernapasan (Xi, 2016). Meskipun demikian, udara pernapasan disaring, dilembabkan, dan didahului oleh rongga hidung sebelum mencapai paru-paru, sementara partikel dan patogen yang terhirup terperangkap dari rambut dan lapisan lendir yang ada di rongga hidung. Fungsi lain dari struktur hidung adalah metabolisme zat endogen dan aktivitas imunologi (Ugwoke, 2010). Rongga hidung terletak di antara atap mulut dan dasar tengkorak yang ditopang dari atas oleh tulang ethmoid dan dari samping oleh tulang ethmoid, maxillary, dan conchae inferior. Seluruh luas permukaan hampir 150 cm² dan memiliki volume total 15-20 mL. Rongga hidung terdiri dari tiga bagian yang pasti: ruang depan, pernapasan, dan daerah penciuman. Bagian anterior rongga hidung adalah ruang depan hidung, yang merupakan bagian dari lubang hidung, seluas sekitar 0,6 cm.², dan termasuk bulu hidung (vibrissae) . Secara histologis bagian ini ditutupi oleh epitel skuamosa berkeratin dan bertingkat dengan kelenjar sebacea. Daerah hidung ini mencegah masuknya bahan beracun, tetapi pada saat yang sama, penyerapan obat juga terbatas.18]. Daerah pernapasan merupakan bagian terbesar dari rongga hidung. Ini dibagi menjadi tiga turbinat — superior, tengah, dan inferior — yang bertanggung jawab atas pelembapan dan penyesuaian suhu udara yang dihirup (Protopapa, 2022).



Gambar 10.1. Representasi Skematik dari Rongga Hidung
(Sumber : Chrystalla Protopapa)

Area terpenting untuk penghantaran obat sistemik adalah mukosa pernapasan hidung, yang terdiri dari epitel, membran basal, dan lamina propria. Epitel mengandung sel epitel kolumnar pseudostratifikasi, sel goblet, sel basal, dan sel kelenjar mukosa dan serosa. Banyak sel epitel dilapisi oleh mikrovili, yang meningkatkan luas permukaan pernapasan, dan silia, yang merupakan penonjolan halus yang penting untuk transportasi mukus menuju nasofaring. Kelenjar sekretori dan sel goblet menghasilkan lendir melalui butiran yang diisi dengan musin, suatu glikoprotein yang menentukan viskositas lendir. Lendir disimpan sebagai lapisan tipis (sekitar 5 μ m) di epitel, terdiri dari air (95%), 2,5-3% musin, dan 2% zat lain, seperti elektrolit, protein, enzim, lipid, antibodi, sel epitel yang terkelupas, dan produk bakteri (Tomazic, 2020). Hal ini bertanggung jawab untuk melembabkan dan menghangatkan udara yang dihirup, memiliki pH antara 5-6,5, dan memberikan perlindungan pada epitel hidung terhadap partikel asing dan obat-obatan. Daerah penciuman terletak di bagian atas rongga hidung dan berlanjut ke septum dan dinding lateral. Epitel penciuman adalah pseudostratified dan terdiri dari sel-sel reseptor penciuman khusus yang penting untuk pengenalan bau (Ali, 2018).

9.6 Rute Administrasi Obat Hidung

Rute administrasi hidung digunakan untuk mengobati peradangan lokal, rinitis alergi dan umum, dan hidung tersumbat. Senyawa aktif yang umum digunakan untuk melawan penyakit ini adalah antihistamin, glukokortikoid, atau dekonjestan dalam bentuk semprotan hidung, tetes, larutan, gel, atau bubuk dan jenis formulasi lainnya, termasuk emulsi, suspensi, dan mikropartikel. Rute hidung digunakan untuk tindakan lokal atau sistemik. Obat ini diberikan secara lokal untuk meredakan gejala penyakit dengan cepat, mengurangi dosis yang diberikan, karena obat ditempatkan langsung di area yang terkena, sehingga menghindari metabolisme sistemik. Di sisi lain, pemberian zat

aktif farmakologis secara sistemik untuk tindakan sistemik digunakan dalam kasus obat dengan penyerapan usus yang buruk dan stabilitas terbatas dalam cairan gastrointestinal, dengan metabolisme lintas pertama hati yang luas, seperti obat biologis dan polar. Pemberian obat melalui saluran hidung juga dapat melewati penghalang darah-otak (BBB), sehingga dapat digunakan untuk tindakan sistem saraf pusat (SSP). Rute ini telah dipelajari lebih lanjut untuk pemberian vaksin. Penyerapan obat melalui hidung didasarkan pada sifat fisikokimia obat yang diberikan. Obat tidak dapat menembus mukosa dan memanifestasikan aksinya jika memiliki ukuran besar (lebih besar dari 1 kDa), tingkat ionisasi yang tinggi, atau terlalu lipofilik. Faktor lain yang dapat mempengaruhi penyerapan adalah pH obat, yang dapat mempengaruhi stabilitas dan ionisasi obat, serta menyebabkan iritasi hidung. Formulasi yang memiliki viskositas tinggi dapat lebih mudah masuk ke mukosa hidung, tetapi secara bersamaan, penyerapannya mungkin lebih sedikit. Ketika hiper atau hipotonisitas sangat tinggi, gerakan silia dapat diubah, menghasilkan penyerapan yang lebih rendah. Akhirnya, konsentrasi dan kuantitas obat, posisi kepala selama pemberian, permukaan hidung, dan kondisi fisik dari bentuk sediaan semuanya memainkan peran penting dalam penyerapan obat (Laffleur, 2021).

9.7 Faktor yang Mempengaruhi Obat Hidung

Penghantaran obat melalui rute hidung memiliki beberapa keterbatasan, yang sangat penting karena mempengaruhi konsentrasi obat dan bioavailabilitas dan oleh karena itu, penyerapan dan efek farmakologis dari obat yang diberikan. Penghalang utama pertama adalah berbagai kondisi patologis dan fisiologis terkait dengan mukosa hidung, yang dapat mempengaruhi penyerapan dan kemanjuran obat. Misalnya, perubahan fisiologis pada mukosa hidung berdasarkan penyakit dan alergi (iritasi dan radang rongga hidung, yang diintensifkan

oleh gatal dan bersin) dapat mempengaruhi penyerapan obat.6]. Selain itu, ada batasan mengenai penyerapan obat yang tidak larut dalam air karena volume rongga hidung yang rendah, yang mengurangi jumlah yang diberikan menjadi 100-150 μ L. Permeabilitas juga menurun untuk molekul polar dan besar dan untuk peptida dan protein. Namun, dengan menggunakan eksipien yang tepat, termasuk polimer bioadhesif, enhancer, dan inhibitor enzimatis, permeabilitas dan residensi obat di rongga hidung dapat ditingkatkan. Penghalang penting lainnya adalah pembersihan mukosiliar (MCC) mukosa, yang dengan mengganti lapisan lendir setiap ~15 menit dengan 5-6 mm/menit, penyerapan transmukosa menurun. Lendir juga dapat menurunkan penyerapan obat dengan mengikat obat pada musin, yang merupakan protein utama mukus. Sementara bagian kecil dapat melewatinya dengan mudah, unit bermuatan atau lebih besar dapat terperangkap dalam gel lendir. Lendir juga mengandung berbagai enzim yang dapat mempengaruhi stabilitas obat berbasis protein dan peptida; protease menurunkan peptida dan protein dengan menyerang mereka. Enzim xenobiotik ini [misalnya, P450 monooksigenase, enzim Tahap I (flavin monooksigenase, aldehida dehidrogenase, epoksida hidrolase, karboksilesterase, dll.) dan enzim Tahap II (glukoronil dan transferase sulfat, glutathione transferase) juga dapat memetabolisme obat molekul kecil yang diberikan secara intranasal, seperti opioid, histamin, kortikosteroid, dll. Selain itu, ikatan kimia dibuat antara obat protein dan imunoglobulin, menyebabkan molekul besar yang tidak lagi mampu menembus mukosa hidung. Setelah menembus lapisan lendir, proses utama penetrasi obat melalui mukosa menggabungkan difusi pasif transeluler dan paraseluler dan transcytosis oleh pembawa vesikel. Last but not least, akan selalu ada kekhawatiran tentang keamanan obat-obatan hidung, meskipun terobosan baru-baru ini dalam model in vitro dan in vivo adalah manfaat utama dalam mempercepat pengembangan klinis dan akhirnya, waktu ke pasar perawatan baru (Costantino, 2007).

9.8 Jenis-Jenis Sediaan Hidung

Berikut merupakan jenis-jenis sediaan hidung menurut Tandel (2011):

1. Tetes hidung

Tetes Hidung adalah salah satu sistem pengiriman hidung yang paling sederhana dan nyaman. Telah dilaporkan bahwa tetes hidung menyimpan albumin serum manusia di lubang hidung lebih efisien daripada semprotan hidung. Tetesan menyebar lebih luas melalui rongga hidung dan mencapai posterior rongga hidung, di mana pembersihan mukosiliar lebih aktif, menciptakan pembersihan yang lebih cepat dari rongga. Kerugian utama dari sistem ini adalah kurangnya ketepatan dosis; oleh karena itu, obat tetes hidung mungkin tidak cocok untuk produk resep.

2. Semprotan Hidung

Formulasi larutan dan suspensi dapat diformulasikan menjadi semprotan hidung. Karena ketersediaan pompa dan aktuator dosis terukur, semprotan hidung memberikan dosis dari 25 hingga 200- μ l. Ukuran partikel dan morfologi (untuk suspensi) obat dan viskositas formulasi menentukan pemilihan pompa dan perakitan aktuator. Semprotan dibersihkan lebih lambat karena pengendapan bersifat lokal di bagian anterior rongga.

3. Emulsi Hidung, Mikroemulsi, dan Nanoemulsi

Viskositas emulsi hidung umumnya merupakan keuntungan untuk aplikasi lokal. Stabilitas fisik formulasi emulsi dan pengiriman spesifik adalah masalah utama. Mikroemulsi mukoadhesif akan memberikan waktu tinggal lebih lama di mukosa hidung, menunjukkan penyerapan obat yang cepat dan lengkap. Misra et al. telah melaporkan pemberian mikroemulsi mukoadhesif intranasal untuk pengelolaan yang efektif dari berbagai gangguan terkait otak.

9.9 Faktor Terkait Formulasi

9.9.1 Sifat fisikokimia obat

1. Berat molekul obat khususnya obat peptida dan protein adalah salah satu faktor yang paling mendominasi untuk segala jenis penghalang penetrasi mukosa. Korelasi terbalik antara penyerapan obat dan berat molekul dibenarkan oleh Maitani dalam studinya menggunakan fluorescein isothiocyanate dan diethylaminoethyl dextrans yang memiliki berat molekul berbeda 4100, 6000, 9000, 17.200, dan 17.500, bersama dengan penambah penyerapan seperti natrium glikokolat untuk meningkatkan penyerapan, tanpa yang sulit untuk mengukur jumlah yang sangat rendah dari obat yang diserap.
2. Ukuran dan bentuk partikel obat memberikan sifat penting untuk formulasi hidung partikulat seperti bubuk dan suspensi. Pertimbangan lainnya adalah meminimalkan rasa berpasir dan iritasi pada lubang hidung. Telah dilaporkan bahwa partikel dalam kisaran 5-10 μ m disimpan di rongga hidung. Partikel di bawah 5 μ m tertahan di paru-paru, dan partikel kurang dari 1 μ m dihembuskan. Bentuk juga penting, karena molekul linier memiliki daya serap lebih rendah daripada molekul siklik.
3. Kelarutan obat sangat penting dalam menentukan penyerapan obat melalui membran biologis, karena membatasi penyerapan obat. Namun, sangat sedikit laporan yang tersedia mengenai hubungan antara kelarutan obat dan penyerapannya melalui rute hidung. Obat harus larut sebelum diserap melalui rongga hidung. Tidak ada penyerapan yang terjadi jika obat tetap sebagai partikel atau jika partikel dibersihkan dari rongga hidung sebelum larut.
4. Lipofilisitas ($\log P$) Permeasi senyawa biasanya meningkat melalui mukosa hidung dengan meningkatnya lipofilisitas. Namun, tingkat lipofilisitas yang tinggi menurunkan

kelarutan kortikosteroid dalam air di hidung mukosa, dengan sejumlah besar obat dibersihkan oleh pembersihan mukosiliar.

5. Sesuai dengan teori partisi pH, spesies yang tidak terionisasi diserap lebih baik dibandingkan dengan spesies yang terionisasi, dan hal yang sama berlaku untuk penyerapan melalui hidung. Ohwaki et al. menemukan bahwa penyerapan asam salisilat jauh lebih tinggi dengan pH lebih rendah dari 4,79, maksimum pada pH 3, dan minimum pada pH di atas 7. Corbo et al. menunjukkan hubungan linier antara lipofilisitas dan konstanta laju penyerapan progesteron, dengan penyerapan meningkat secara linier dengan peningkatan koefisien partisi. Dalam studi lain oleh Shao et al. pada tikus dengan asiklovir dan prodrug 2- esternya, penyerapan hidung ditemukan meningkat dengan lipofilisitas obat. Semua pengamatan ini menunjukkan bahwa koefisien partisi merupakan faktor utama dalam menentukan penyerapan transnasal obat.
6. Dalam pengembangan produk obat hidung, bentuk polimorfik obat harus dipertimbangkan ketika obat akan diberikan dalam bentuk partikulat. Polimorfisme diketahui mempengaruhi laju disolusi dan kelarutan obat dan dengan demikian penyerapannya melalui membran biologis[88–90]. Oleh karena itu disarankan untuk mempelajari stabilitas polimorfik dan kemurnian obat untuk serbuk hidung dan/ atau suspensi.
7. Bentuk kimia suatu obat juga mempengaruhi penyerapan transnasalnya. Misalnya, konversi obat menjadi garam atau bentuk ester mengubah penyerapannya. Huang dkk. melaporkan itudi tempatpenyerapan hidung ester asam karboksilat dariaku-tirosin secara signifikan lebih besar daripada yang tidak dimodifikasi aku-tirosin. Esterifikasi obat menghasilkan koefisien partisi yang lebih baik dan transportasi obat yang lebih baik melalui membran hidung. Juga, karena aktivitas esterase yang tinggi, hubungan ester

ini dibelah baik di mukosa hidung atau di dalam darah untuk menghantarkan obat induk, misalnya, aku-dopa, asiklovir, dan 5-iodo-2-- deoxyuridine Juga, partikel kecil yang tidak bermuatan dengan mudah melewati lapisan lendir, sedangkan partikel besar atau bermuatan tidak mudah melintang. Musin, protein utama dalam lendir, berikatan dengan zat terlarut bermuatan, yang pada gilirannya menghambat difusi (Tandel 2011).

9.9.2 Sifat fisikokimia dari formulasi

1. pH Formulasi merupakan faktor penting yang mempengaruhi penyerapan transnasal, karena menentukan tingkat ionisasi obat dan dengan demikian penyerapan mukosa. Iritasi hidung diminimalkan ketika produk yang dikirim memiliki pH dalam kisaran 4,5-6,5. pH fisiologis rongga hidung ini dapat menetralkan pH formulasi dengan kapasitas penyangganya, dan memengaruhi pH lingkungan mikro yang mengelilingi molekul obat selama proses penyerapan.
2. Osmolaritas Formulasi/Tonisitas Ohwaki et al. mempelajari efek osmolaritas formulasi pada penyerapan sekretin hidung pada tikus. Mereka menemukan bahwa penyerapan sekretin hidung berubah dengan perubahan konsentrasi natrium klorida dalam formulasi. Dengan konsentrasi 0,462M, penyerapan mencapai maksimum, bersamaan dengan penyusutan sel mukosa hidung.
3. Formulasi hidung umumnya diberikan dalam volume kecil mulai dari 25 hingga 200- μ l. Karena sekresi hidung dapat mengubah pH dari dosis yang diberikan, kapasitas buffer formulasi yang memadai mungkin diperlukan untuk mempertahankan pH formulasi di tempat.
4. Viskositas larutan akan meningkatkan retensi formulasi hidung di rongga hidung, sehingga meningkatkan efek terapeutiknya berdasarkan peningkatan kecepatan dan tingkat penyerapan obat, menunjukkan bahwa pembawa

obat seperti hidroksipropil selulosa efektif untuk meningkatkan penyerapan obat dengan berat molekul rendah tetapi tidak menghasilkan efek yang sama untuk peptida dengan berat molekul tinggi.

5. Konsentrasi Obat, Dosis, dan Volume Pemberian
Konsentrasi obat, dosis, dan volume pemberian adalah tiga parameter yang saling terkait yang memengaruhi kinerja sistem penghantaran hidung. Penyerapan hidung dari 1-tirosi-aku-tirosin terbukti meningkat dengan konsentrasi obat dalam percobaan perfusi hidung. Efek dosis obat pada penyerapan hidung telah dilaporkan oleh berbagai penelitian berdasarkan molekul seperti kalsitonin, agonis GnRH, desmopresin, dan sekretin. Semua penelitian menyimpulkan bahwa dengan meningkatkan dosis obat, penyerapan transnasal yang lebih besar tercapai. Volume formulasi optimal untuk pemberian hidung adalah 25-200- μ l per lubang hidung. Lebih dari volume ini dapat menyebabkan kebocoran anterior atau tetesan formulasi postnasal.
6. Stabilitas formulasi sangat bergantung pada komposisi produk dan alat yang digunakan untuk mengantarkan produk. Untuk alasan ini, variasi parameter kritis dari aktuator, katup, dan eksipien produk memerlukan pertimbangan yang cermat sehubungan dengan kompatibilitas, stabilitas, dan umur simpan produk (Tandel 2011).

DAFTAR PUSTAKA

- Ali, A., Wahlgren, M., Rembratt-Svensson, B., Daftani, A., Falkman, P., Wollmer, P., & Engblom, J. 2019. *Dehydration affects drug transport over nasal mucosa*. *Drug Delivery*, 26(1), 831–840. <https://doi.org/10.1080/10717544.2019.1650848>
- Costantino, H. R., Illum, L., Brandt, G., Johnson, P. H., & Quay, S. C. (2007). Intranasal delivery: Physicochemical and therapeutic aspects. In *International Journal of Pharmaceutics* (Vol. 337, Issues 1–2, pp. 1–24). <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.03.025>
- Ditjen POM. 1979. *Farmakope Indonesia*, Edisi III, Depkes RI, Jakarta.
- Felton, L. A. 2013. *Remington : essentials of pharmaceutics*. Philadelphia College of Pharmacy.
- Ghori, M. U., Mahdi, M. H., Smith, A. M., & Conway, B. R. 2015. *Nasal Drug Delivery Systems: An Overview*. *American Journal of Pharmacological Sciences*, 3(5), 110–119. <https://doi.org/10.12691/ajps-3-5-2>.
- Laffleur, F., & Bauer, B. 2021. Progress in nasal drug delivery systems. In *International Journal of Pharmaceutics* (Vol. 607). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120994>.
- Lemoine, C., Thakur, A., Krajišnik, D., Guyon, R., Longet, S., Razim, A., Górska, S., Pantelić, I., Ilić, T., Nikolić, I., Lavelle, E. C., Gamian, A., Savić, S., & Milicic, A. 2020. *Technological approaches for improving vaccination compliance and coverage*. In *Vaccines* (Vol. 8, Issue 2, pp. 1–29). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/vaccines8020304>.

- Pradhan, V., Gaikwad, R., Samad, A., & Prabhakar, B. (n.d.). 2009. *Formulation and Evaluation of Almotriptan Malate Nasal Drops*. www.ijpsonline.com.
- Tandel, H., Florence, K., & Misra, A. 2011. *Protein and Peptide Delivery through Respiratory Pathway. In Challenges in Delivery of Therapeutic Genomics and Proteomics* (pp. 429–479). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384964-9.00009-8>
- Tungadi, R., Si, S., & Si, M. 2017. *Teknologi Sediaan Steril*.
- Tomazic, P. V., Darnhofer, B., & Birner-Gruenberger, R. 2020. *Nasal mucus proteome and its involvement in allergic rhinitis*. In *Expert Review of Proteomics* (Vol. 17, Issue 3, pp. 191–199). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/14789450.2020.1748502>
- Ugwoke, M. I., Verbeke, N., & Kinget, R. 2010. *The biopharmaceutical aspects of nasal mucoadhesive drug delivery*. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 53(1), 3–21. <https://doi.org/10.1211/0022357011775145>
- U.S. Pharmacopeia/National Formulary* [current revision]. 2016. Rockville, MD: U.S. Pharmacopeial Convention.
- Xi, J., Si, X. A., Kim, J., Zhang, Y., Jacob, R. E., Kabilan, S., & Corley, R. A. 2016. *Anatomical Details of the Rabbit Nasal Passages and Their Implications in Breathing, Air Conditioning, and Olfaction*. *Anatomical Record*, 299(7), 853–868. <https://doi.org/10.1002/ar.23367>.

BAB 10

SALEP MATA

Oleh Ernoviya

10.1 Pendahuluan

Sediaan farmasi mata terdiri dari berbagai bentuk sediaan dan memiliki mekanisme kerja yang spesifik. Salah satu sediaan obat mata adalah salep mata, yaitu obat berupa sediaan semi padat steril yang dioleskan pada mata. Formulasi dimaksudkan untuk pengobatan efek topikal pada permukaan okular atau permukaan dalamnya. Salep mata biasanya diberikan dalam kemasan kecil karena kemampuan mata yang terbatas untuk menampung atau menyimpannya. Persiapkan dengan mengoleskan salep mata tipis-tipis ke kelopak mata (Ansel, 2008).

10.2 Defenisi

Dalam artikel ini, kami tidak hanya akan memberikan definisi berdasarkan konsensus umum bahwa salep mata adalah sediaan (salep) semi-padat steril yang dioleskan ke mata, tetapi juga dari sumber-sumber berikut :

- a. Formularium Nasional (1978)
Salep mata steril yang terbuat dari bahan dasar salep mata, salep mata digunakan untuk mengatasi kondisi mata.
- b. Farmakope Indonesia edisi III (1979)
Salep yang dibuat dengan bahan dasar salep yang aman digunakan pada mata disebut "salep mata". (Kesehatan and Indonesia, 1979)

- c. Buku Pelajaran Teknologi Farmasi (1994)
Sifat aliran plastik inilah yang membuat salep mata berguna di mata. Bahan obat dapat hadir dalam bentuk berair, terlarut, atau emulsi. (Voight, 1994)
- d. Farmakope Indonesia edisi IV (1995), Farmakope Indonesia edisi V (2014), Farmakope Indonesia edisi VI (2020)
Salep dapat digunakan untuk berbagai keperluan, dan salep mata adalah salah satu contohnya. Membuat salep mata membutuhkan kehati-hatian ekstra. Sediaan ini terbuat dari komponen yang telah disterilkan melalui proses aseptik yang ketat dan lulus uji sterilitas.
- e. British Pharmacopoeia Commission (2009)
Konjungtiva dan kelopak mata dapat ditenangkan dengan salep, formulasi semi-padat yang steril. Satu atau lebih bahan aktif dapat dilarutkan atau didispersikan dalam bahan dasar yang sesuai untuk membuat salep mata. (Commission, 2009)

10.3 Keuntungan dan Kerugian

Salep yang digunakan dalam dermatologi adalah sediaan semi padat yang dapat dioleskan dengan mudah. Bahan farmasi aktif harus dicampur secara menyeluruh ke dalam dasar salep. Salep mata, berbeda dengan salep dermatologis, ditujukan untuk aplikasi topikal pada kelopak mata, kelenjar sebaceous, konjungtiva, kornea, dan iris, dan karena itu harus steril. Manfaat dan kerugian penggunaan salep mata ini dirangkum pada bagian berikut, dengan contoh yang diambil dari berbagai formulasi. (Lippincott Williams & Wilkins, 2005)

10.3.1 Keuntungan Salep mata

1. Formulasi unik salep mata mencegah salep tersapu oleh lapisan air mata, memungkinkan kontak yang lama dengan mata dan jaringan di sekitarnya.

2. Kedua, ia memiliki onset yang lebih baik dan waktu penyerapan maksimum daripada larutan berair yang setara, serta waktu kontak yang lebih lama.
3. Saat dioleskan, sediaan menyebabkan iritasi minimal hingga tidak ada sama sekali. Salep mata membutuhkan waktu lebih lama untuk masuk ke saluran air mata, sehingga memiliki lebih banyak waktu untuk bekerja, cenderung tidak rusak dalam penyimpanan, dan cenderung tidak terkontaminasi. Ini tidak hadir.
4. Keempat, obat yang tidak larut dalam air masih dapat dibuat dengan melarutkannya dalam pembawa berminyak dan kemudian meningkatkan konsentrasi obat terlarut. (Lippincott Williams & Wilkins, 2005)

10.3.2 Kerugian Salep mata

1. Kecuali sebelum tidur, penggunaan salep mata akan mengganggu penglihatan.
2. Dasar salep mata dapat menyebabkan penglihatan kabur jika meleleh dan menyebar ke lensa mata.
3. Berikan salep mata secara perlahan dan hati-hati ke dalam sel epitel kornea agar tidak mengiritasi kornea.
4. Jika terkena cairan air mata, dasar salep mata dapat menyebabkan sejumlah masalah, jadi harus berhati-hati saat memformulasikan salep mata. (Lippincott Williams & Wilkins, 2005)

10.3 Pembuatan Salep Mata

Salep untuk mata biasanya merupakan sediaan anhidrat yang terbuat dari kombinasi minyak mineral dan petroleum jelly. Akibatnya, dosisnya mungkin lebih bervariasi daripada larutan itu sendiri. Karena salep dapat menyebabkan penglihatan kabur, salep biasanya hanya dipakai pada malam hari. Formulasinya

aman untuk digunakan dengan komponen yang sensitif terhadap air.

Penting untuk memilih basis salep yang tidak mengiritasi mata, tetapi tetap membiarkan obat menyebar ke dalam cairan mata dan melakukan tugasnya selama diarahkan. Komponen krim mata harus halus, lembut, dan menarik secara visual. Sangat penting untuk mensterilkan dan mengkondisikan salep mata dengan benar, terutama yang dimaksudkan untuk digunakan pada mata yang terluka.

Biasanya ditemukan dalam salep mata adalah sebagai berikut :

1. Dasar salep serap
2. Dasar salep mudah di cuci dengan air
3. Dasar salep larut dalam air, ini khusus digunakan untuk bahan yang larut dalam air

Membuat salep mata membutuhkan kehati-hatian ekstra. Bahan baku sediaan telah melalui proses aseptik yang ketat dan lolos uji sterilitas. Produksi aseptik menggunakan bahan yang lolos uji sterilitas merupakan pilihan jika beberapa bahan formulasi tidak dapat disterilkan dengan cara konvensional. Kecuali ditentukan lain dalam monografi, formulasi salep mata bersifat bakteriostatik, artinya mengandung campuran zat atau bahan yang sesuai untuk mencegah pertumbuhan atau kerusakan mikroorganisme yang mungkin secara tidak sengaja masuk saat wadah dibuka saat digunakan.

Kecuali jika secara khusus dilarang oleh masing-masing monografi, ramuan yang tepat dapat ditambahkan ke salep mata untuk meningkatkan stabilitas atau kemanjuran, asalkan diberikan dalam dosis yang aman dan tidak mengubah kemanjuran terapeutik atau respons terhadap tes dan tindakan tertentu. Tidak ada pewarna yang harus dimasukkan dalam formulasi oftalmik akhir.

Salep mata yang dikemas dalam wadah multi guna harus selalu ditambahkan zat atau campuran zat yang cocok untuk mencegah pertumbuhan mikroba, kecuali dalam monografi secara khusus menyatakan sebaliknya atau formulasinya bersifat bakteriostatik. Dalam salep mata, bahan ini digunakan pada konsentrasi yang menghambat pertumbuhan mikroba atau membunuh sel mikroba, sebagaimana dirinci dalam makalah Pengujian Efektivitas Pengawet Antimikroba. Dalam proses aseptik, produk akhir salep atau semua bahannya disterilkan. (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020)

Bahan anti mikroba yang dapat digunakan, antara lain:

- Klorbutanol dengan konsentrasi 0.5 %
- Paraben
- Benzalkonium klorida dengan konsentrasi 0,01 – 0,02 % (Rowe et al, 2009)

Salep mata dibuat dengan menggunakan salah satu dari dua metode berikut :

- a. Jika zat obat dapat dilarutkan dalam air untuk membentuk larutan yang stabil, dapat disiapkan untuk injeksi dengan terlebih dahulu melarutkannya dalam air dengan volume sekecil mungkin, diikuti dengan mencampurnya dengan cairan dasar dan mengaduknya hingga mengental.
- b. Zat obat harus dimikronisasi menjadi bubuk yang sangat halus dan disuspensikan kembali dengan sedikit basa jika tidak segera larut dalam air.
- c. Tambahkan sisa basa C ke dalam campuran yang dihasilkan. Bahan obat berupa larutan steril atau serbuk steril mikron digabung dengan basis salep steril sebelum dikemas secara aseptik dalam tabung steril (Tungadi, 2017).
- d. Terdapat sterilisasi obat yang tepat. Sediaan aseptik dengan menggunakan bahan yang lolos uji sterilitas merupakan

pilihan jika beberapa bahan formulasi tidak dapat disterilkan dengan cara biasa.

Salep suspensi lebih disukai karena memungkinkan pengiriman bahan aktif yang terkontrol. Ini akan memastikan bahwa formulasi mengandung distribusi ukuran partikel yang seragam. Serbuk mikro atau serbuk dengan ukuran partikel yang seragam diperlukan untuk mencegah iritasi mekanis pada mata dan untuk memastikan aksi bahan aktif (Voight, 1994).

Bahan obat dan dasar salep mata biasanya dicampur di laboratorium menggunakan penggiling atau lesung untuk memastikan hasil yang konsisten. Setelah formulasi dicampur atau diproduksi, formulasi dikemas dalam tabung atau kaleng logam atau plastik. Tabung telah digunakan sebelumnya dan disterilkan. Letakkan salep di atas selembaar kertas lilin atau perkamen, lipat kertas menjadi dua sehingga ujungnya bertemu, lalu peras salep ke dalam tabung. Gulung kertas ke bawah lipatan salep dengan tongkat pengaduk atau pinset di salah satu ujungnya untuk menekannya menjadi silinder. Tabung kertas yang berisi salep dimasukkan ke bagian belakang tabung terbuka lipat yang lebih besar, dan jari kemudian ditarik melalui tabung. Tutup tabung salep harus dibuka sebelum dapat disuntikkan. Tabung harus diisi hingga satu inci dari ujungnya sehingga dapat disegel dengan benar. Tabung salep ditutup menggunakan pinset untuk meratakan bagian bawah dengan spatula, lipat dua kali, dan tekan dengan klip khusus. Simpan salep mata di tempat sejuk. (Tungadi, 2017)

Persyaratan dalam pembuatan atau formulasi salep mata adalah sebagai berikut:

1. Satu, salep mata steril dan bebas partikel seperti produk steril lainnya, tetapi ada batasan jumlah suntikan mata yang dapat diberikan. Formulasi telah dibuat menjadi krim topikal untuk aplikasi lokal. Karena preparat ini tidak digunakan dengan cara yang sama atau untuk tujuan yang sama dengan preparat parenteral, dan aditifnya

digunakan untuk meningkatkan aktivitas daripada menjaga sterilitas, bebas pirogen tidak diperlukan.

2. Kedua, produk tidak boleh mengandung mikroorganisme apa pun -- terutama yang berpotensi membutakan seperti *Pseudomonas aeruginosa* -- di dalamnya. Masuknya produk tidak steril yang mengandung partikel yang dapat mengiritasi mata dan menimbulkan rasa tidak nyaman merupakan risiko lain.
3. Kecuali dinyatakan lain dalam monografi, formulasi bakteriostatik diperlukan untuk salep mata untuk mencegah pertumbuhan atau penghancuran mikroorganisme yang dapat masuk secara tidak sengaja saat wadah dibuka saat digunakan. Chlorobutanol dan paraben adalah dua antimikroba yang populer.
4. Menambahkan partikel kasar ke salep mata bukanlah ide yang baik.
5. 5. Gunakan sinar gamma dalam jumlah yang tepat untuk menyelesaikan sterilisasi salep mata di dalam tabung.
6. Salep seharusnya tidak mengiritasi mata karena bahan dasarnya.
7. 7 Semua bahan baku salep mata telah diproses dan disterilkan sesuai dengan pedoman uji sterilitas resmi di lingkungan yang steril.
8. Jika basis salep mata lulus uji sterilisasi resmi, seharusnya tidak menyebabkan iritasi, harus membiarkan obat menyebar ke dalam cairan mata, dan harus tetap bekerja untuk jangka waktu tertentu jika disimpan dengan benar.
9. Saat menyimpan salep mata, pastikan wadah tertutup rapat setelah diisi untuk menjaga sterilitas hingga penggunaan pertama.
10. Salep mata harus lulus uji kebocoran, dan tidak boleh mengandung partikel logam. (Depkes RI, 2014)

10.4 Uji Salep Mata

Menurut Farmakope Indonesia Edisi VI, pengujian yang dilakukan terhadap sediaan salep mata adalah sebagai berikut :

1. Bahan Tambahan

Kecuali jika secara khusus dilarang oleh masing-masing monografi, ramuan yang tepat dapat ditambahkan ke salep mata untuk meningkatkan stabilitas atau kemanjuran, asalkan diberikan dalam dosis yang aman dan tidak mengubah kemanjuran terapeutik atau respons terhadap tes dan tindakan tertentu. Aditif pewarna tidak diperbolehkan dalam formulasi mata dan hanya boleh digunakan untuk keperluan kosmetik.

Untuk mencegah penyebaran bakteri, salep mata yang dijual dalam wadah isi ulang harus dibuat dengan bahan antimikroba. Saat membuat salep mata, penting untuk melakukan uji keamanan pada bahan pengawet apa pun :

a. Uji Efektivitas Pengawet Antimikroba <61>

Untuk mencegah perkembangbiakan bakteri dan mikroorganisme lain yang mungkin masuk selama pengumpulan berulang, bahan pengawet sering dimasukkan dalam sediaan steril dosis ganda. FDA mengizinkan penggunaan satu atau lebih pengawet dalam semua sediaan steril multi-dosis. Uji efektivitas pengawetan antimikroba yang digariskan dalam Farmakope Indonesia harus dilalui oleh bahan tambahan yang bersangkutan.

b. Kandungan Zat Antimikroba <441>

Tingkat antimikroba yang ditambahkan ke formulasi obat mata dapat menurun selama umur simpan produk; Oleh karena itu produsen harus menetapkan tingkat antimikroba efektif minimum dan memformulasi produk mereka sesuai dengan itu. Tingkatkan konten saat produk sedang digunakan. Produk harus memiliki kadar pengawet

antimikroba sesuai label yang ditambahkan selama produksi (biasanya antara 20% dan 100%). Terlepas dari apa yang tertera pada label, jumlah minyak penembus yang ditambahkan tidak harus tetap dalam umur simpan produk; sebaliknya, label memberikan klarifikasi bahwa oli tambahan berada dalam batas pemrosesan yang dapat diterima dan tidak melebihi 20%.

c. Sterilisasi dan Jaminan Sterilitas Bahan Kompendia <1371>

Karena formulasi salep mata tidak disterilkan secara akhir, semua komponen yang digunakan dalam pembuatannya harus steril sebelum digunakan. Farmakope Indonesia menetapkan kriteria yang ketat untuk sterilisasi dan jaminan sterilitas bahan farmakope, dan setiap komponen harus mematuhi standar tersebut.

Meskipun salep mata tersedia dalam wadah sekali pakai dan tidak mengandung antimikroba, salep tersebut tetap harus lulus uji sterilitas sesuai dengan <71>.

2. Wadah

Wadah, termasuk tutup salep mata, tidak boleh memiliki interaksi fisik atau kimia dengan formulasi selama penanganan, pengangkutan, penyimpanan, penjualan, dan penggunaan yang akan menyebabkan perubahan konsentrasi, kualitas, atau kemurnian di luar kisaran yang biasa. atau kebutuhan formal dalam keadaan normal. Sebelum digunakan, wadah harus dibersihkan secara menyeluruh. Bahan-bahan di dalam setiap wadah harus dijaga kebersihannya dan dilindungi dari kontaminasi dengan cara apa pun, yang memerlukan prosedur penanganan dan pembersihan khusus.

3. Partikel logam

Lakukan pengujian seperti tertera pada <1061>

Prosedur Penetapan Partikel :

Keluarkan dengan hati-hati, isi 10 tabung, dan masukkan masing-masing ke dalam cawan Petri 60 mm yang bersih dan bening dengan dasar rata dan tidak ada goresan. Untuk melelehkan salep, letakkan di dalam cangkir tertutup dan panaskan pada suhu 85 derajat selama 2 jam, naikan suhu sedikit jika perlu. Biarkan mendingin hingga mencapai suhu kamar sebelum dibekukan, sambil memikirkan kemungkinan memengaruhi kualitas lelehan. Lepaskan penutup dan balikkan cawan Petri sebelum meletakkannya di bawah mikroskop yang diatur dengan perbesaran 30X dan disertai dengan mikrometer pengukur yang dikalibrasi untuk perbesaran tersebut. Alih-alih menggunakan sumber cahaya standar, pegang iluminator pada sudut 45 derajat di atas salep. Perhatikan bintik-bintik logam di cawan Petri. Sesuaikan kekuatan sumber cahaya di atas kepala untuk menemukan partikel logam dengan pantulan cahaya yang khas. Jika terdapat kurang dari 50 partikel logam dalam 10 tabung, dan tidak lebih dari 8 partikel dalam satu tabung, maka persyaratan telah terpenuhi. Jika kondisi tidak terpenuhi, jalankan percobaan lagi dengan 20 tabung lagi. Jika tidak lebih dari 150 partikel logam 50 m atau lebih besar ditemukan di salah satu dari 30 tabung, persyaratan akan terpenuhi. Masing-masing dari tiga tabung menampung 8 partikel.

4. Kebocoran

Prosedur Uji Kebocoran :

Pilih 10 tabung salep mata, dengan segel khusus jika ditentukan. Bersihkan dan keringkan secara menyeluruh bagian luar setiap drum dengan kain penyerap. Tempatkan tabung secara horizontal di atas selembar kertas penyerap dan

panggang dalam oven pada suhu $60^{\circ} \pm 3^{\circ}$ selama 8 jam. Seharusnya tidak ada kebocoran yang terlihat selama atau setelah pengujian (abaikan bekas gemuk, yang diyakini berasal dari luar lipatan tabung atau dari bagian tutup berulir). Jika satu tabung bocor, tetapi tidak lebih dari satu tabung, ulangi pengujian dengan 20 tabung salep lainnya. Uji lulus jika tidak ada kebocoran yang terlihat pada 10 tabung reaksi pertama, atau jika tidak ada lebih dari satu kebocoran yang terlihat pada 30 tabung reaksi pertama. (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020)

DAFTAR PUSTAKA

- Comission, B.P. (2009) *British Pharmacopoeia*. london: he Pharmaceutical Press.
- Depkes RI (2014) *Farmakope edisi V*. Jakarta: Depkes RI.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2020) *Farmakope Indonesia edisi VI*. Jakarta: Kemenkes RI.
- Kesehatan, D. and Indonesia, R. (1979) *Farmakope Indonesia Ed. III*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Lippincott Williams & Wilkins (2005) *The Science and Practice of Pharmacy*. Edisi 21. Edited by D.B. Troy. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Mansyur, A.R. (2020) 'Dampak COVID-19 Terhadap Dinamika Pembelajaran Di Indonesia', *Education and Learning Journal*, Vol. 1, No, pp. 113–123.
- Rowe et al (2009) 'Poloxamer : Handbook of Pharmaceutical Excipients, Sixth Edition', *Handbook of Pharmaceutical Excipients, Sixth edition*, pp. 110–113.
- Tungadi, R. (2017) *Teknologi Sediaan Steril*, Sagung Seto. Available at:
<http://bppsdmk.kemkes.go.id/pusdiksdmk/wp-content/uploads/2017/08/Praktikum-Teknologi-Sediaan-Steril-Komprehensif.pdf>.
- Voight, R. (1994) *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Edited by M.S. Reksohadiprodjo. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.

BAB 11

VALIDASI PROSES PRODUKSI STERIL

Oleh Prisca Safriani Wicita

11.1 Pendahuluan

11.1.1 Latar Belakang

Validasi proses produksi steril adalah langkah penting dalam industri farmasi dan makanan untuk memastikan bahwa proses sterilisasi yang digunakan telah terbukti efektif dalam menghilangkan atau mengurangi jumlah mikroorganisme patogen atau menghasilkan produk steril yang aman.

Validasi proses produksi steril melibatkan serangkaian uji, evaluasi, dan dokumentasi untuk memastikan bahwa proses sterilisasi yang digunakan memenuhi persyaratan yang ditetapkan. Hal ini melibatkan pengumpulan bukti ilmiah yang kuat untuk menunjukkan bahwa proses sterilisasi secara konsisten dapat mencapai tingkat sterilisasi yang diperlukan.

Referensi yang dapat digunakan dalam validasi proses produksi steril adalah:

1. Pedoman Industri: Ada beberapa pedoman industri yang telah diterbitkan oleh badan regulasi, seperti Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM), *Food and Drug Administration* (FDA) di Amerika Serikat atau *European Medicines Agency* (EMA) di Uni Eropa. Pedoman ini memberikan arahan tentang validasi proses produksi steril dan mungkin termasuk contoh metode dan protokol yang dapat digunakan.

2. Buku Referensi: Buku-buku referensi tentang sterilisasi dan validasi proses produksi dapat menjadi sumber informasi yang berharga. Buku seperti "Sterility, Sterilisation and Sterility Assurance for Pharmaceuticals: Technology, Validation and Current Regulations" oleh Tim Sandle dapat memberikan wawasan yang mendalam tentang validasi proses produksi steril.
3. Jurnal Ilmiah: Jurnal-jurnal ilmiah di bidang farmasi, mikrobiologi, atau ilmu kedokteran sering kali menerbitkan penelitian dan artikel yang berkaitan dengan validasi proses produksi steril.
4. Panduan dan Brosur dari Produsen: Produsen peralatan sterilisasi seringkali menyediakan panduan dan brosur yang menjelaskan cara penggunaan peralatan mereka dan rekomendasi untuk validasi proses steril. Materi ini dapat memberikan informasi rinci tentang spesifikasi peralatan dan metode validasi yang sesuai.

Penting untuk selalu memastikan bahwa referensi yang digunakan adalah terbaru dan sesuai dengan persyaratan regulasi yang berlaku. Mengkombinasikan beberapa referensi yang valid dan berkualitas akan membantu dalam merancang dan melaksanakan validasi proses produksi steril yang efektif dan akurat.

11.1.2 Tujuan Validasi Proses Produksi Steril

Adapun tujuan Validasi Proses Produksi Steril adalah :

1. Memastikan Keamanan Produk (FDA, 2012; Sandle, 2013):
 - a. Validasi proses produksi steril bertujuan untuk memastikan bahwa produk yang dihasilkan benar-benar steril dan bebas dari mikroorganisme patogen atau kontaminan yang dapat membahayakan kesehatan konsumen.
 - b. Melalui validasi, proses produksi steril diuji dan diverifikasi untuk memastikan bahwa proses tersebut

mampu menghilangkan atau menginaktivasi mikroorganisme yang ada dalam produk.

2. Menjamin Kualitas Produk (Sandle, 2013; (EMA), 2015):
 - a. Validasi proses produksi steril bertujuan untuk memastikan bahwa produk yang dihasilkan memenuhi standar kualitas yang ditetapkan.
 - b. Proses validasi membantu dalam mengidentifikasi parameter penting dan batasan kritis yang harus dipenuhi untuk mencapai kualitas produk yang konsisten.
3. Mendukung Keberlanjutan Proses Produksi (ISO, 2016; ASTM E2500-13, 2020):
 - a. Validasi proses produksi steril bertujuan untuk mendukung keberlanjutan proses produksi dengan memastikan bahwa proses yang digunakan dapat diandalkan dan konsisten dalam menghasilkan produk steril.
 - b. Proses validasi membantu dalam memahami variabilitas yang mungkin terjadi dalam produksi dan mengidentifikasi metode pengendalian yang tepat.

11.1.3 Ruang Lingkup Validasi Proses Produksi Steril

Pengenalan Produksi Steril Proses produksi steril adalah suatu langkah kritis dalam industri farmasi, medis, atau makanan yang bertujuan untuk menghasilkan produk yang bebas dari mikroorganisme patogen atau kontaminan yang dapat membahayakan kesehatan konsumen.

Sterilisasi merupakan proses penting untuk memastikan keamanan dan kualitas produk yang dihasilkan. Prinsip-proses produksi steril melibatkan pemahaman tentang metode dan teknik yang digunakan dalam menghilangkan atau menginaktivasi mikroorganisme yang ada dalam produk.

11.1.3.1 Jenis-jenis Proses Produksi Steril

Terdapat beberapa jenis proses produksi steril yang umum digunakan dalam industri, antara lain:

1. Sterilisasi Panas Basah (*Moist Heat Sterilization*): Prosedur ini melibatkan pemanasan produk menggunakan uap air atau panas basah. Sterilisasi panas basah biasanya dilakukan dengan menggunakan autoklaf atau oven sterilisasi. Prinsip utama dari sterilisasi panas basah adalah mencapai suhu dan tekanan yang efektif dalam membunuh mikroorganisme.
2. Sterilisasi Radiasi (*Radiation Sterilization*): Proses ini melibatkan penggunaan sinar radiasi, seperti sinar gamma atau sinar beta, untuk menghilangkan atau menginaktivasi mikroorganisme. Radiasi sterilisasi mempengaruhi material genetik mikroorganisme dan menghentikan kemampuan mereka untuk berkembang biak.
3. Sterilisasi Kimia (*Chemical Sterilization*): Metode ini menggunakan bahan kimia sterilisasi, seperti gas etilen oksida atau peroksida hidrogen, untuk mematikan mikroorganisme pada produk. Sterilisasi kimia umumnya digunakan pada produk yang tidak tahan terhadap panas atau radiasi.
4. Filtrasi Steril (*Sterile Filtration*): Proses filtrasi steril melibatkan penggunaan filter dengan ukuran pori yang sangat kecil untuk menyaring mikroorganisme dari produk. Filtrasi steril digunakan terutama pada cairan atau larutan yang tidak bisa dipanaskan atau diradiasi.
5. Pengisian Aseptik (*Aseptic Filling*): Metode ini digunakan untuk mengisi produk ke dalam wadah steril tanpa kontaminasi mikroba. Pengisian aseptik melibatkan kebersihan dan pengendalian lingkungan yang ketat untuk mencegah kontaminasi selama proses pengisian.

11.1.3.1 Faktor-Faktor Mempengaruhi Sterilisasi

Faktor-faktor yang Mempengaruhi Sterilisasi Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi keberhasilan proses produksi steril, antara lain:

1. Suhu dan Waktu: Suhu dan waktu sterilisasi harus dikontrol dengan tepat untuk mencapai kondisi yang efektif dalam membunuh mikroorganisme. Kombinasi suhu dan waktu yang tepat akan memastikan keberhasilan sterilisasi. Tekanan: Dalam beberapa proses sterilisasi, seperti sterilisasi panas basah, tekanan juga merupakan faktor penting. Tekanan yang tepat dapat meningkatkan efektivitas sterilisasi.
2. Dosis Radiasi: Pada proses sterilisasi radiasi, dosis radiasi yang diterapkan merupakan faktor penting. Dosis radiasi yang cukup tinggi diperlukan untuk memastikan inaktivasi mikroorganisme yang ada dalam produk.
3. Konsentrasi Bahan Kimia Sterilisasi: Untuk proses sterilisasi kimia, konsentrasi bahan kimia sterilisasi harus tepat agar efektif dalam mematikan mikroorganisme. Konsentrasi yang terlalu rendah mungkin tidak efektif, sedangkan konsentrasi yang terlalu tinggi dapat merusak produk.
4. Kebersihan Lingkungan: Kebersihan lingkungan produksi sangat penting dalam proses produksi steril. Lingkungan yang bersih dan bebas dari kontaminan mikroba dapat mencegah kontaminasi produk selama proses produksi.
5. Kualitas Bahan Baku: Kualitas bahan baku yang digunakan juga dapat mempengaruhi keberhasilan proses produksi steril. Bahan baku yang terkontaminasi mikroorganisme dapat menyebabkan kegagalan sterilisasi.

Prinsip-proses produksi steril sangat penting dalam menjaga keamanan, kualitas, dan keberlanjutan produksi produk steril. Memahami jenis proses steril yang digunakan, faktor-faktor yang mempengaruhi sterilisasi, dan prinsip-prinsip yang terlibat dalam setiap proses membantu memastikan bahwa produk yang dihasilkan benar-benar steril dan aman untuk digunakan (Sandle, 2013; ISO, 2014, 2019; Pharmacopoeia, 2020; USP, 2021).

11.2 Persyaratan Validasi Proses Produksi Steril

Validasi proses produksi steril adalah suatu kegiatan yang dilakukan untuk membuktikan bahwa proses produksi steril yang digunakan mampu menghasilkan produk yang steril secara konsisten. Validasi ini penting untuk memastikan keamanan, efektivitas, dan kualitas produk steril yang diproduksi.

Berikut adalah beberapa persyaratan yang harus dipenuhi dalam validasi proses produksi steril:

- a. **Protokol Validasi.** Penyusunan protokol validasi yang rinci dan terstruktur untuk menggambarkan langkah-langkah yang akan diambil dalam validasi proses produksi steril. Protokol harus mencakup informasi tentang tujuan validasi, parameter yang akan divalidasi, metode pengujian dan analisis yang akan digunakan, batasan kritis, serta kriteria keberhasilan validasi (FDA, 2004; PDA, 2007).
- b. **Uji Keberadaan Mikroorganisme.** Uji validasi harus mencakup pengujian untuk memastikan bahwa proses produksi steril mampu menghilangkan atau menginaktivasi mikroorganisme yang ada pada produk. Metode pengujian dapat meliputi pengujian kultur mikroba, uji penetrasi, uji bioindikator, atau metode lain yang sesuai (PDA, 2015; ISO, 2018).
- c. **Validasi Metode Analisis.** Metode analisis yang digunakan dalam validasi proses produksi steril harus divalidasi terlebih dahulu untuk memastikan keakuratan dan keandalannya. Validasi metode analisis melibatkan pengujian parameter seperti spesifisitas, linieritas, presisi, akurasi, dan batas deteksi ((ICH), 2005).
- d. **Monitoring Lingkungan.** Monitoring lingkungan produksi steril penting untuk memastikan bahwa lingkungan memenuhi persyaratan sterilisasi. Penggunaan alat pemantau lingkungan seperti sampler udara, settle plate, atau detektor partikel harus divalidasi untuk memastikan keakuratannya (ISO, 2015; EMA, 2021).

Validasi proses produksi steril merupakan langkah penting dalam menjaga keamanan dan kualitas produk steril. Dengan memenuhi persyaratan validasi yang telah ditetapkan, produsen dapat memastikan bahwa proses produksi steril yang mereka gunakan dapat diandalkan dan memenuhi standar yang diperlukan. Hal ini akan mengurangi risiko kontaminasi mikroba dan memastikan produk steril yang aman untuk digunakan.

11.3 Validasi Metode Sterilisasi

Validasi metode sterilisasi berdasarkan Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) memberikan panduan yang penting dalam merencanakan, melaksanakan, dan memelihara keefektifan proses sterilisasi panas basah, sterilisasi panas kering, sterilisasi kimia, dan sterilisasi aseptis. Dalam validasi tersebut, perencanaan yang cermat, verifikasi kinerja yang teliti, dan validasi rutin yang teratur diperlukan untuk memastikan keamanan dan kualitas produk farmasi yang steril.

Validasi metode sterilisasi adalah langkah penting dalam memastikan keefektifan proses sterilisasi dalam industri farmasi sesuai dengan CPOB. Berikut adalah kajian teori tentang validasi metode sterilisasi berdasarkan CPOB untuk sterilisasi panas basah, sterilisasi panas kering, sterilisasi kimia, dan sterilisasi aseptis.

11.3.1 Validasi Sterilisasi Panas Basah

Validasi Sterilisasi Panas Basah:

- a. Perencanaan Validasi: Menentukan parameter kritis seperti suhu, tekanan, waktu, dan kelembaban yang sesuai dengan persyaratan sterilisasi. Merancang siklus sterilisasi yang efektif untuk menghancurkan mikroorganisme termasuk spora yang resisten terhadap panas.
- b. Verifikasi Kinerja: Melakukan studi perangkat karakteristik sterilisasi (*sterilization cycle performance qualification*)

untuk memastikan bahwa siklus sterilisasi mencapai efektivitas yang diharapkan. Memantau parameter penting seperti suhu, tekanan, waktu, dan kelembaban selama siklus sterilisasi.

- c. Validasi Rutin: Melakukan validasi rutin secara berkala untuk memastikan konsistensi dan keefektifan sterilisasi panas basah. Melakukan pemeliharaan dan kalibrasi peralatan sterilisasi secara teratur.

11.3.2 Validasi Sterilisasi Panas Kering

Validasi Sterilisasi Panas Kering (Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) RI, 2021):

- a. Perencanaan Validasi: Menentukan parameter kritis seperti suhu, waktu, dan kelembaban yang sesuai dengan persyaratan sterilisasi panas kering. Merancang siklus sterilisasi panas kering yang memastikan penghancuran mikroorganisme termasuk spora yang resisten terhadap panas.
- b. Verifikasi Kinerja: Melakukan studi perangkat karakteristik sterilisasi panas kering untuk memverifikasi efektivitas siklus sterilisasi. Memantau suhu dan waktu selama siklus sterilisasi panas kering.
- c. Validasi Rutin: Melakukan validasi rutin untuk memastikan keefektifan dan konsistensi sterilisasi panas kering. Melakukan pemeliharaan dan kalibrasi peralatan sterilisasi secara teratur.

11.3.3 Validasi Sterilisasi Kimia

Validasi Sterilisasi Kimia (Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) RI, 2021):

- a. Perencanaan Validasi: Menentukan bahan kimia sterilan yang sesuai untuk sterilisasi kimia, seperti gas sterilan atau larutan sterilan. Merancang proses sterilisasi kimia yang memastikan penghancuran mikroorganisme termasuk spora yang resisten terhadap bahan kimia tersebut.

- b. Verifikasi Kinerja: Melakukan studi perangkat karakteristik sterilisasi kimia untuk memverifikasi efektivitas proses sterilisasi. Memantau parameter seperti konsentrasi bahan kimia, waktu kontak, dan suhu selama sterilisasi kimia.
- c. Validasi Rutin: Melakukan validasi rutin secara berkala untuk memastikan keefektifan dan konsistensi sterilisasi kimia yakni dengan melakukan pemantauan dan pengujian rutin terhadap parameter sterilisasi kimia, seperti konsentrasi bahan kimia dan waktu kontak serta melakukan pemeliharaan dan kalibrasi peralatan sterilisasi kimia secara teratur.

11.3.4 Validasi Sterilisasi Aseptis

Validasi Sterilisasi Aseptis (Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) RI, 2021):

- a. Perencanaan Validasi: Menentukan kondisi operasional yang kritis untuk menjaga kebersihan lingkungan dan mencegah kontaminasi mikroba selama proses aseptis, seperti ruangan bersih, peralatan steril, dan pakaian pelindung. Merancang protokol pengujian yang mencakup pemantauan partikel udara, pemantauan mikroba, dan validasi media filling dan closing.
- b. Verifikasi Kinerja: Melakukan pengujian lingkungan untuk memastikan bahwa parameter lingkungan seperti kebersihan udara, kelembaban, dan suhu memenuhi persyaratan yang ditetapkan. Melakukan pengujian mikrobiologis terhadap produk yang dihasilkan dari proses aseptis untuk memverifikasi keefektifan sterilisasi.
- c. Validasi Rutin: Melakukan validasi rutin untuk memastikan kebersihan dan keefektifan proses sterilisasi aseptis. Melakukan pemantauan terus-menerus terhadap parameter lingkungan dan mikrobiologis yang relevan.

11.4 Pengawasan dan Pemeliharaan Validasi Proses Sterilisasi

Pengawasan Validasi berupa monitoring Rutin diantaranya Melakukan pemantauan rutin terhadap parameter kritis yang telah ditentukan selama proses validasi. Memantau suhu, tekanan, kelembaban, waktu, dan parameter penting lainnya sesuai dengan persyaratan validasi. Pengawasan validasi juga dilakukan dengan Pemantauan Kinerja yaitu melakukan evaluasi kinerja secara berkala untuk memastikan bahwa proses validasi tetap efektif dan sesuai dengan persyaratan yang telah ditetapkan. Membandingkan hasil pemantauan dengan kriteria yang telah ditentukan untuk menentukan apakah proses validasi tetap berjalan dengan baik. Pengawasan dengan dokumentasi dan Catatan yaitu mencatat hasil pemantauan, temuan, dan tindakan perbaikan yang telah dilakukan terkait dengan proses validasi. Menyimpan dokumentasi yang lengkap dan akurat untuk referensi dan audit berikutnya (FDA., 2011)

Pemeliharaan Validasi dilakukan dengan mengamati perubahan dalam Proses Produksi: yaitu menilai dampak dari perubahan yang dilakukan dalam proses produksi terhadap validasi yang telah dilakukan. Memastikan bahwa perubahan tersebut tidak mengganggu efektivitas proses validasi dan bahwa validasi tetap relevan dan berlaku. Pemeliharaan Peralatan juga dilakukan dengan melakukan pemeliharaan rutin terhadap peralatan yang digunakan dalam proses validasi. Memastikan bahwa peralatan tetap berfungsi dengan baik dan sesuai dengan spesifikasi yang ditetapkan. Pemeliharaan juga dilakukan terhadap sumber daya manusia berupa Pelatihan Karyawan yaitu melakukan pelatihan terkait dengan validasi kepada karyawan yang terlibat dalam proses produksi. Memastikan bahwa karyawan memahami pentingnya validasi, prosedur yang terkait, dan tugas-tugas mereka dalam menjaga validasi. Pemeliharaan juga dilakukan dengan audit dan review. Melakukan audit internal secara berkala untuk memverifikasi kepatuhan terhadap

prosedur validasi dan identifikasi potensi perbaikan. Melakukan tinjauan dan evaluasi secara berkala terhadap validasi yang dilakukan untuk memastikan keberlanjutan dan efektivitasnya (FDA, 2011).

DAFTAR PUSTAKA

- (EMA), E. M. A. (2015) *Guideline on Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing*.
- (EMA), E. M. A. (2021) *EU GMP Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products*.
- (FDA), U. S. F. and D. A. (2012) *Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing—Current Good Manufacturing Practice*.
- (ICH), I. C. for H. of T. R. for P. for H. U. (2005) *Q2(R1): Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology*.
- (ISO), I. O. for S. (2015) *ISO 14644-1:2015: Cleanrooms and associated controlled environments—Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration*.
- (ISO), I. O. for S. (2018) *ISO 11737-1:2018: Sterilization of medical devices—Microbiological methods—Part 1: Determination of a population of microorganisms on products*.
- (PDA), P. D. A. (2015) *Technical Report No. 26: Sterilizing Filtration of Liquids*.
- ASTM E2500-13 (2020) : *Standard Guide for Specification, Design, and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment*.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) RI (2021) *Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan RI Nomor 8 Tahun 2021 tentang Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik*.
- FDA), U. S. F. and D. A. (US (2011) *Guidance for Industry: Process Validation: General Principles and Practices*.
- FDA (2004) *Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing—Current Good Manufacturing Practice*.

- ISO (2014) *Sterilization of health care products—Ethylene oxide—Requirements for the development, validation, and routine control of a sterilization process for medical devices (ISO 11135)*.
- ISO (2016) *Sterilization of health care products—Moist heat—Requirements for the development, validation, and routine control of a sterilization process for medical devices*.
- ISO (2019) *Sterilization of health care products—General requirements for characterization of a sterilizing agent and the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices (ISO,14937)*.
- PDA (2007) *Technical Report No. 1: Validation of Moist Heat Sterilization Processes: Cycle Design, Development, Qualification and Ongoing Control*.
- Pharmacopoeia, E. (2020) *Sterility*.
- Sandle, T. (2013) *Sterility, Sterilisation and Sterility Assurance for Pharmaceuticals. Technology, Validation and Current Regulations*.
- USP (2021) *General Chapter <1229> Sterilization*.

BAB 12

PENCAMPURAN OBAT SECARA INTRAVENA

Oleh Avianti Eka Dewi Aditya Purwaningsih

12.1 Pendahuluan

Dispensing adalah suatu proses penyiapan obat yang dilakukan oleh seorang farmasi sesuai dengan resep yang diberikan oleh dokter. Dispensing sendiri terbagi menjadi 2, yaitu dispensing obat steril dan non steril. Pencampuran obat secara intravena termasuk dalam dispensing steril (Departemen Kesehatan RI, 2009a; Sari, Sumarny, Dian R Laksmiawati, *et al.*, 2023). Menurut standar pelayanan kefarmasian, campuran sediaan steril termasuk dalam kategori pelayanan kefarmasian di Instalasi Farmasi Rumah Sakit (IFRS) (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2014). Semua tanggung jawab yang dimiliki oleh instalasi farmasi termasuk menyiapkan obat, menyimpannya, memastikan dosis yang tepat, menjelaskan rute pemberian obat, dan menjamin kualitas obat, terutama obat yang diberikan secara parenteral. Penyiapan obat parenteral harus memenuhi kaidah teknik aseptik, dimana proses penyiapan obat yang bebas dari mikroorganisme. Teknik aseptik juga dapat dikatakan suatu metode dari penyiapan obat yang meminimalkan kontaminan mikroba, menghindari terpapar obat terutama untuk petugas farmasi, sehingga pencampuran obat steril harus dilakukan di *Laminar Air Flow* (LAF) (Buchanan and Schneider, 2009; Departemen Kesehatan RI, 2009a; Sari, Sumarny, Dian R Laksmiawati, *et al.*, 2023). Hal ini dilakukan untuk mencegah infeksi nosokomial dan kontaminasi sediaan, mengurangi risiko

kesalahan penggunaan obat, dan memastikan bahwa sediaan steril.

12.2 Sediaan Parenteral

Sediaan untuk injeksi, juga dikenal sebagai sediaan untuk infus, telah digunakan untuk pertama kalinya pada manusia sejak tahun 1660. Sediaan jenis ini disebut sebagai sediaan parenteral. Akan tetapi, tahun 1852, apoteker Limousin dari Prancis dan Friedlaender dari Jerman memperkenalkan sediaan ampul, yang memicu perkembangan baru (Lukas, 2006). Sediaan yang diberikan secara parenteral diberikan kepada pasien melalui suntikan yang dilakukan di bawah satu atau lebih lapisan kulit atau membran mukosa ke dalam area tertentu dari tubuh mereka. Pemberian ke dalam tubuh dapat melewati intradermal (intrakutan), subkutan (hipodermik), intramuskular, intravena, intra-arterial, intracardial, intratekal (subarachnoid), intrasisternal, dan peridural. Sediaan yang diberikan dalam bentuk parenteral meliputi, vial, ampul, dan infus (Tungadi, 2017).

Vial adalah wadah plastik atau gelas yang memiliki penutup dengan bahan karet yang lapsi dengan lempengan logam. Ampul merupakan sediaan farmasi yang semuanya dengan berbahan gelas. Ampul adalah dosis yang digunakan sekali pemakaian, karena jika sudah terbuka atau terpatahkan sudah menyebabkan kontaminasi (Buchanan and Schneider, 2009).

Sediaan parenteral ini memiliki kelebihan dan kekurangan masing-masing, sehingga dalam proses penyiapan dan pemberian harus dipastikan kebenarannya, baik obat, dosis, pasien, dan rute. Sediaan parenteral lebih dipilih karena memiliki efektivitas yang tinggi dan dapat digunakan oleh pasien dalam kondisi tidak sadar. Kekurangan dari sediaan parenteral yaitu dibutuhkan ketelitian yang tinggi pada proses penyiapan, waktu penyiapan menggunakan teknik aseptik. Selain itu harga yang

harus dibayarkan untuk sediaan parenteral akan lebih mahal dibandingkan dengan sediaan lainnya. Karena efek yang ditimbulkan sediaan parenteral ini cepat, maka diperlukan waspada dan penanganan yang cepat apabila terjadi reaksi obat yang tidak diharapkan (Buchanan and Schneider, 2009; Departemen Kesehatan RI, 2009a; Tungadi, 2017).

Pemberian sediaan parenteral tergantung dengan volume yang diberikannya. Volume pemberian yang kecil dapat diberikan melalui intradermal, intramuscular, intravena, subkutan dan rute injeksi yang lain. Pemberian volume besar hanya dapat diberikan melalui intravena dan subkutan (Tungadi, 2017).

12.3 Intravena

Injeksi adalah sediaan yang dapat diformulasikan atau diencerkan dalam sediaan sebelum digunakan. Sediaan yang dimaksudkan untuk disuntikkan melalui kulit atau batas jaringan luar lainnya dikenal sebagai sediaan parenteral. Ini berarti zat aktif mengalir langsung ke dalam pembuluh darah, organ, atau jaringan melalui pengaruh gravitasi atau kekuatan. Sediaan parenteral dibuat dengan hati-hati untuk memenuhi persyaratan farmakope untuk sterilitas, mudah terbakar, dan kontaminan lainnya. Mereka juga mengandung zat yang dapat mencegah pertumbuhan mikroba jika diperlukan (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

Intravena adalah pemberian obat melalui vena dengan cara diinjeksikan. Intravena ini tidak mengalami proses absorpsi obat, akan tetapi obat langsung masuk ke tahap distribusi, dilanjutkan ke metabolisme dan ekskresi. Karena tidak mengalami proses absorpsi, maka konsentrasi plasma akan segera mencapai puncaknya, dan efek sistemik yang diharapkan akan segera terjadi (Departemen Kesehatan RI, 2009a; Dewi, Ginarsih and Wirasuta, 2021).

Dalam terapi intravena, cairan steril disuntikkan ke dalam vena langsung ke pembuluh darah dan tidak melewati saluran pencernaan. Cairan steril ini mengandung elektrolit seperti kalsium, natrium, kalium, dan vitamin serta nutrisi lainnya. Tujuan terapi ini adalah untuk mengurangi gejala pasien dan menemukan penyakit mereka. Pemberian sediaan intravena memiliki kerugian yaitu terjadinya gangguan kardiovaskuler dan pulmonal karena jumlah cairan yang diberikan dalam jumlah besar dan cepat, munculnya *trombophlebitis*, infeksi lokal atau sistemik karena adanya kontaminasi larutan dari proses teknik aseptik (Ulfa, Achmad and Triastuti, 2017).

Pasien yang di rawat dirumah sakit tidak semuanya mendapatkan terapi intravena. Terapi intravena diprioritaskan untuk pasien dengan sepsis, syok sepsis, pneumonia, dan anak-anak dengan penurunan fungsi, disfungsi organ, atau gangguan bawaan genetik. Pemberian obat secara intravena dilakukan dengan 2 cara, yaitu injeksi bolus dan infus. Injeksi bolus dapat disuntikkan secara langsung ke vena dalam volume yang kecil (tidak lebih dari 10 ml) dan diberikan selama 3-5 menit. Jika diberikan bersamaan dengan obat lain, waktu yang diperlukan akan lebih lama (Departemen Kesehatan RI, 2009a; Tungadi, 2017)

Infus dapat diberikan secara kontinu atau intermiten. Infus kontinu diberikan selama 24 jam, dengan pemberian dimulai dari volume terkecil (biasanya 1 mL per jam) hingga 3 liter lebih selama 24 jam. Infus intermiten diberikan selama 10 menit dan tidak lebih dari 6 jam per dosis (Departemen Kesehatan RI, 2009a; Marriott *et al.*, 2010; Tungadi, 2017).

Pemberian intravena dilakukan melalui 2 jalur, yaitu jalur vena parifer dan jalur vena sentral. Pemberian obat selama kurang dari 2 minggu, jumlah obat sedikit, konsentrasi obat rendah dapat diberikan melalui vena parifer. Obat diberikan melalui jalur vena sentral menggunakan kateter vena sentral berukuran 8,5 Fr dengan kecepatan aliran tinggi karena sifatnya

yang iritatif, waktu pengobatan yang lebih lama (lebih dari 96 jam), konsentrasi obat yang pekat, dan volume pemberian yang besar.

12.4 Dispensing

Good Pharmacy Practice menurut Direktorat Jendral Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia dengan pengurus Pusat Ikatan Apoteker Indonesia (2011) adalah:

12.4.1 Tahap pertama

Menerima dan memverifikasi pesanan atau resep, mengidentifikasi dan memastikan nama pasien.

12.4.2 Tahap kedua

Mengkaji order atau resep untuk kelengkapan resep meliputi:

- a. Nama penderita
- b. Ruang, kamar, nomor penderita
- c. nama obat, kekuatan, bentuk sediaan, kuantitas, aturan pakai
- d. Tanggal dan jam penulisan order atau resep
- e. Tanda tangan dokter penulis dan Jika perlu, instruksi lain dari dokter.

12.4.3 Tahap ketiga

Proses ini harus dilakukan oleh apoteker atau asisten apoteker senior yang telah terlatih untuk memahami dan menginterpretasikan resep:

- a. Membaca order atau resep
- b. Memahami dengan benar setiap singkatan yang digunakan oleh dokter penulis resep
- c. Memastikan bahwa dosis yang ditulis sesuai untuk pasien (jenis kelamin dan umur harus diperhatikan)

- d. Menghitung dosis dan kuantitas dengan benar
- e. Mengevaluasi kesalahan resep seperti kontra indikasi, interaksi, duplikasi, dan inkompatibilitas. Hanya dalam situasi darurat dan luar biasa obat dapat dipesan secara lisan.

12.4.4 Tahap keempat

Apoteker memasukkan semua data obat yang tertulis pada resep atau resep formula ke dalam profil formulir pengobatan digital penderita yang difilter. Suatu profil penderita yang berisi dua jenis data: informasi tentang terapi penderita (juga disebut data base) dan informasi khusus tentang penderita (umur dan berat badan) yang terkait dengan dosis yang diresepkan dokter.

12.4.5 Tahap kelima

Menyediakan, membuat, atau meracik sediaan obat. Beberapa langkah yang diminta dokter untuk menyediakan atau meracik sediaan obat adalah sebagai berikut:

- a. Menemukan atau memilih wadah obat yang tersedia
- b. Membuat, menghitung, mengukur, dan menuang formula
- c. Prosedur untuk memberikan etiket
- d. Penyaluran atau pengiriman

12.4.6 Tahap keenam

Mendistribusikan atau menyampaikan obat kepada penderita. Penderita harus disebutkan namanya pada resep atau perwakilannya jika mereka berada di rawat jalan. Obat diberikan kepada pasien rawat inap sesuai dengan sistem yang digunakan untuk pasien rawat tinggal di rumah sakit (Departemen Kesehatan RI, 2009a)

12.5 Pencampuran Sediaan Intravena

Rekonstitusi adalah istilah untuk obat injeksi atau parenteral yang diberikan dalam kondisi steril. Ini dapat berupa larutan, emulsi, suspensi, atau serbuk yang harus dilarutkan

terlebih dahulu. Proses pencampuran sediaan intravena menggunakan teknis aseptis untuk mendapatkan larutan intravena yang sesuai dengan syarat-syarat yaitu:

- a. Bahan-bahan yang tidak mengandung mikroorganisme, steril, atau dibuat dari bahan-bahan steril dalam proses aseptik tanpa mikroorganisme;
- b. Bahan-bahan yang tidak mengandung endotoksin bakteri atau bahan pirogenik lainnya; dan
- c. Bahan-bahan yang tidak mengandung bahan asing yang tidak larut dari luar (Langley and Belcher, 2008; Departemen Kesehatan RI, 2009a, 2009b)

Rekonstitusi sediaan parenteral yang akan diberikan ke sediaan intravena harus tetap memperhatikan tingkat tonisitas dan stabilitas dari sediaan tersebut. Farmasis yang akan melakukan pencampuran obat harus memahami teknis aseptis dan juga kesesuaian pelarut atau obat lain terhadap obat yang akan di campurkan. Dalam praktik kefarmasian klinik, petugas farmasi melakukan campuran obat steril dengan melarutkan atau menambahkan bahan atau obat lain secara septik untuk mengubah sediaan yang sudah ada di pasar menjadi sediaan yang siap pakai (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2014; Isadiartuti *et al.*, 2020; Dewi, Ginarsih and Wirasuta, 2021)

Tonisitas larutan obat suntik dikategorikan sebagai berikut:

- a. Isotonis, tidak ada transfer cairan di antara keduanya karena konsentrasi obat dan sel darah merah sama.
- b. Isoosmotik, ketika tekanan osmose larutan sama dengan tekanan osmose serum darah, larutan dianggap isoosmotik.
- c. Hipotonis, tekanan osmosis yang lebih rendah dari serum darah akan memungkinkan air melewati membran sel darah merah yang semipermeabel, yang membuat volume sel lebih besar dan meningkatkan tekanan dalam sel.

- d. Hipertonis, tekanan osmosis yang lebih tinggi dari serum darah, yang berarti air keluar dari sel darah merah melalui membran semipermeabel dan mengecilkan ukuran sel darah merah (Lukas, 2006).

Kemampuan suatu produk untuk tetap berada pada batas spesifikasi yang telah ditentukan diuji melalui penyimpanan dalam jangka waktu tertentu, yang dapat ditentukan oleh umur sediaan (*self life*), sifat, dan karakteristik fisika kimia produk tersebut, dan tetap konsisten dengan kualitasnya saat diproduksi disebut stabilitas produk farmasi (Trissel, 2012; Pharmacopeia USP, 2021).

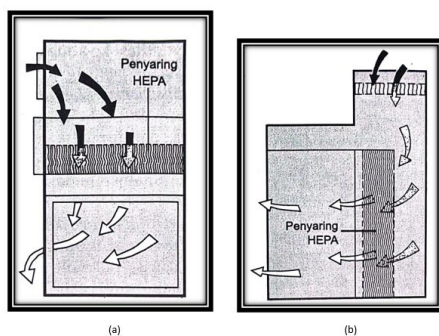
Ketidakstabilan obat dapat menyebabkan penurunan hingga kehilangan manfaatnya, bahkan menjadi toksik. Ada radiasi, suhu, cahaya, dan udara yang mempengaruhi stabilitas sediaan (oksigen, karbondioksida dan uap air) (Ulfa, Achmad and Triastuti, 2017; Dewi, Ginarsih and Wirasuta, 2021)

Stabilitas adalah kemampuan suatu produk obat untuk bertahan dalam batas spesifikasi selama masa penyimpanan dan penggunaan untuk menjamin identitas, kekuatan, kualitas, dan kemurniannya. Sediaan obat yang stabil adalah sediaan yang tetap berada dalam batas yang dapat diterima selama masa penyimpanan dan penggunaan, dan memiliki sifat dan karakteristik yang sama seperti saat diproduksi (Lukas, 2006; Dewi, Ginarsih and Wirasuta, 2021)

Pencampuran sediaan intravena harus dipastikan tidak mengalami inkompatibilitas. Inkompatibilitas adalah ketidakcampuran obat ketika dicampurkan dalam satu sediaan. Ketidakcampuran ini dapat terjadi secara kimia dan fisika. Ketidakcampuran obat akan mempengaruhi kualitas efektivitas obat baik efek merugikan atau menguntungkan. Akan tetapi, kejadian ini lebih banyak menyebabkan reaksi yang merugikan seperti peningkatan risiko efek samping, terjadinya infeksi,

komplikasi, penurunan terapi, mortalitas hingga morbiditas (Damayanti and Murtisiwi, 2022)

Pencampuran sediaan steril sebagian besar dilakukan secara Teknik aseptik, tetapi beberapa diantaranya dibuat dengan kondisi nonsteril dan kemudian dilakukan sterilitas di tahap akhir. Pencampuran 2 kondisi diatas tetap harus memperhatikan persyaratan ruangan pencampuran dan penggunaan *Laminar Air Flow* (LAF). Penggunaan LAF dengan aliran udara horizontal dan vertikal salah satu cara menyediakan ruangan yang dipersyaratkan dalam pencampuran sediaan intravena. LAF dengan aliran udara vertikal lebih memberikan keuntungan ketika melakukan pencampuran sediaan, sehingga LAF jenis ini digunakan terutama pada pencampuran obat sitotoksik dan antibiotik dengan tujuan perlindungan risiko kontaminasi ke petugas yang melakukan pencampuran (Buchanan and Schneider, 2009; Dewi, Ginarsih and Wirasuta, 2021). Gambaran LAF aliran udara vertikal dan horizontal dapat dilihat pada gambar 12.1.



Gambar 12.1. *Laminar Air Flow* (LAF) aliran udara (a) vertikal, (b) horizontal (Sumber: Buchanan and Schneider, 2009)

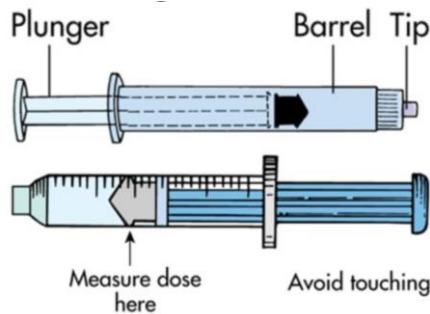
Proses peracikan obat steril sesuai dengan apa yang diminta dokter lewat resep atau lembar permintaan obat pada pasien rawat inap. Petugas farmasi harus memastikan bahwa dokumennya lengkap dengan mempertimbangkan lima prinsip benar: pasien, obat, dosis, rute, dan waktu pemberian. Pertama,

pastikan nama obat, jumlah, nomor batch, dan tanggal kadaluarsa dari obat yang akan dicampur, lalu salin ke formulir yang sudah diberikan. Skrining resep baik farmasetika dan klinis diperlukan seperti halnya menghitung kesesuaian, menghitung dosis, memilih pelarut yang sesuai, menghitung volume pelarut, membuat label atau labet yang mencakup nama pasien, nomor rekam medis, ruang perawatan, dosis, cara pemberian, kondisi penyimpanan, tanggal pembuatan dan tanggal kadaluarsa campuran, melengkapi dokumen pencampuran, dan menyiapkan obat-obatan yang akan dicampurkan melalui *pass box* (Buchanan and Schneider, 2009; Departemen Kesehatan RI, 2009a; Sari, Sumarny, Dian R. Laksmiawati, *et al.*, 2023).

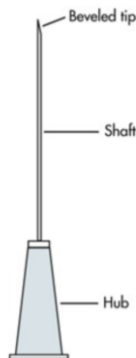
Tahapan pencampuran sediaan intravena dimulai dengan cuci tangan dan penggunaan Alat Pelindung Diri (APD). Cuci tangan adalah salah satu cara untuk mencegah kontaminasi pada saat peracikan sediaan steril. Langkah kedua setelah cuci tangan adalah penggunaan sarung tangan steril dan penggunaan APD lainnya seperti *apron* (baju pelindung), penutup kepala, kacamata pelindung dan masker (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2019; Damayanti and Murtisiwi, 2022; Sari, Sumarny, Dian R. Laksmiawati, *et al.*, 2023)

Proses pencampuran sediaan intravena memerlukan spuit, jarum, dan wadah yang akan digunakan dalam proses pemindahan cairan atau penyimpanan cairan sebelum digunakan. Spuit yang digunakan berbahan dasar gelas atau plastik, tetapi kebanyakan yang tersedia dalam bahan plastik yang hanya digunakan satu kali pemakaian. Bagian-bagian spuit harus diketahui sebelum melakukan pencampuran, karena ada bagian yang tidak boleh dipegang untuk mencegah terjadinya kontaminasi. Bagian-bagian spuit ditunjukkan pada gambar 12.2. Jarum atau *needle* hampir sama dengan spuit, ada beberapa area yang tidak diperkenankan untuk di pegang. Bagian-bagian jarum ditampilkan pada gambar 12.3.

Pencampuran secara aseptik dilakukan di LAF yang sudah disiapkan dan di sterilkan terlebih dahulu. Pastikan semua obat yang akan dicampur sudah masuk ke dalam LAF dan berada di *clean area*, untuk spuit yang masih dalam kemasan diletakkan di *steril package area*, selanjutnya pekerjaan dilakukan di *working area*. Pencampuran vial diawali dengan membuka bagian cincin logam supaya terlihat bagian karet. Bagian karet ini tidak dapat dijamin sterilitasnya ketika sudah dibuka penutup logamnya, sehingga sebelum melakukan proses vial harus diseka dengan alkohol dan dibiarkan mengering sebentar sebelum jarum dimasukkan. Vial yang berisi serbuk injeksi harus dilarutkan dulu dengan pelarut yang



Gambar. 12.2. Bagian-Bagian Spuit
(Sumber: Elkin, Perry and Potter, 2004)



Gambar 12.3. Bagian-Bagian Jarum
(Sumber: Clayton and Stock, 2004)

sesuai. Untuk melarutkan obat, tutup vial harus dipegang pada suhu 450 °C, kemudian masukkan cairan ke dalamnya dan masukkan pipet. Kemudian, gerakkan perlahan sambil menambahkan pelarut yang sesuai. Memindahkan atau mengambil cairan obat yang ada di dalam vial untuk dapat digunakan atau diberikan ke pasien secara intravena menggunakan cara sebagai berikut:

- a. Gunakan spuit baru untuk mengambil cairan dari vial
- b. Beri tekanan negatif ke dalam vial dengan menarik udara kosong sebanyak volume yang akan diambil
- c. Pegang vial di posisi 450°C, tarik larutan dengan perlahan-lahan sambil memasukkan udara kosong tadi. Tarik cairan sesuai volume yang diinginkan.

Ampul merupakan sediaan intravena dengan volume yang lebih kecil, ampul berisi cairan sehingga tidak perlu dilarutkan dulu. Sediaan ampul dapat diberikan langsung atau membutuhkan pengenceran terlebih dahulu sebelum diberikan. Cara pengambilan cairan di dalam ampul menggunakan cara sebagai berikut:

- a. Pastikan cairan ampul berada di badan ampul; jika masih ada cairan pada kepala ampul, pindahkan cairan dengan Gerakan J-motion.
- b. Gunakan alkohol untuk membersihkan bagian leher ampul dan biarkan mengering.
- c. Pegang ampul dengan posisi 450 °C, patahkan bagian atasnya dengan arah yang berbeda dari petugas (pegang dalam posisi ini selama 5 detik).
- d. Berdirikan ampul, bungkus patahannya dengan kassa, dan buang ke dalam kantong buangan.
- e. Pegang ampul dengan posisi 450 °C, masukkan spuit, tarik sebagian larutan dari dalamnya, dan tutup *needle*.

Pemberian obat dapat dilakukan melalui vena bolus atau infus intravena. Masukkan obat yang telah diambil dari spuit ke dalam botol infus dengan posisi 450 °C, perlahan-lahan melalui dinding botol infus agar tidak berbuih jika obat diberikan melalui infus intravena. Akan tetapi, jika obat diberikan secara vena bolus maka ganti ukuran *needle* yang sesuai untuk penyuntikan disesuaikan dengan ukuran vena pasien (Departemen Kesehatan RI, 2009a, 2009b; Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2019).

Sediaan vial dan ampul dapat dicampurkan dengan obat lain atau pelarut lain sebelum digunakan atau diberikan ke pasien. Petugas farmasi harus mengetahui data *compatible* obat yang akan dicampurkan. Contoh obat yang dicampurkan dengan pelarut lain dan data stabilitasnya disajikan dalam tabel 12.1. (Trissel, 2012).

Tabel 12.1 Data Pelarut dan Stabilitas Obat

No	Nama Obat	Pelarut/Konsentrasi	Stabilitas
1	Seftriakson (vial)	Air untuk injeksi, NaCL 0,9% dan Dextrosa 5% (100 mg/ml)	2 hari suhu 25°C 10 hari suhu 4°C
	Seftriakson (vial)	Air untuk injeksi, NaCL 0,9% dan Dextrosa 5% (250 dan 350 mg/ml)	24 jam suhu 25°C 3 hari suhu 4°C
2	Ranitidin (ampul)	Dextrosa 5% dalam Ringer Laktat (500 mg, 1 dan 2 g)	Terjadi penurunan 5% setelah 7 hari di suhu 23°C dan penurunan 8% setelah 30 hari di suhu 4°C
	Ranitidin (ampul)	NaCl 0,9% (50 dan 100 mg)	Tidak terjadi penurunan pada

No	Nama Obat	Pelarut/Konsentrasi	Stabilitas
			penyimpanan 48 jam di suhu 24 °C
	Ranitidin (ampul)	NaCL 0,9% (1 g)	Terjadi penurunan sedikit pada hari ke 10 di suhu 4°C Tidak terjadi penurunan pada hari 18 suhu 25°C; 66 hari pada suhu 5°C; 92 hari pada suhu 4°C
3	Levofloxacin (Infus)	Dextrosa 5% dalam Ringer Laktat (0,5 dan 5 g)	Tidak terjadi perubahan hari ke 3 suhu 25°C; 14 hari suhu 5°C; 26 minggu suhu -20°C
	Levofloxacin (Infus)	NaCl 0,9% (0,5 dan 5 g)	Tidak terjadi perubahan hari ke 3 suhu 25°C; 14 hari suhu 5°C; 26 minggu suhu -20°C

Sumber:(Departemen Kesehatan RI, 2009a, 2009b; Trissel, 2012)

DAFTAR PUSTAKA

- Buchanan, E.C. and Schneider, P.J. (2009) *Peracikan Sediaan Steril*. 2nd edn. Edited by N. Aini and J. Simanjuntak. Jakarta: EGC.
- Clayton, B.D. and Stock, Y.N. (2004) *Basic Pharmacology for Nurses*. 13th edn. St. Louis: Mosby.
- Damayanti, I. and Murtisiwi, L. (2022) 'GAMBARAN TINGKAT PENGETAHUAN TENAGA TEKNIS KEFARMASIAN TENTANG TINDAKAN ASEPTIC DISPENSING DI RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA', *Jurnal Farmasi (Journal of Pharmacy)*, 11(2), pp. 30–34.
- Departemen Kesehatan RI (2009a) *Pedoman Dasar Dispensing Sediaan Steril*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Departemen Kesehatan RI (2009b) *Pedoman Pencampuran Obat Suntik Dan Penanganan Sediaan Sitostatika*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Dewi, N.L.P.L., Ginarsih, N.M.A. and Wirasuta, I.M.A.G. (2021) 'THE IMPLEMENTATION OF INDONESIA HEALTH MINISTER REGULATION RELATED TO STERILIZED DISPENSING IN "X" HOSPITAL IN GIANYAR-BALI', *Journal of Pharmaceutical Science and Application*, 3(2), p. 82. Available at: <https://doi.org/10.24843/jpsa.2021.v03.i02.p04>.
- Elkin, M.K., Perry, A.G. and Potter, P.A. (2004) *Nursing Interventions and Clinical Skills*. 3rd edn. St. Louis: Mosby.
- Isadiartuti, D. *et al.* (2020) 'EDUKASI TEHNIK ASEPTIK SEDIAAN STERIL BAGI TENAGA KESEHATAN DI FASILITAS PELAYANAN KESEHATAN KABUPATEN SUMBA TIMUR NTT', *Jurnal Layanan Masyarakat (Journal of Public Services)*, 4(1), p. 237. Available at: <https://doi.org/10.20473/jlm.v4i1.2020.237-242>.

- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2019) *Petunjuk Teknis Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2020) *FARMAKOPE INDONESIA EDISI VI 2020*. VI. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Langley, C.A. and Belcher, D. (2008) *Pharmaceutical Compounding and Dispensing*. 1st edn. London, UK: Pharmaceutical Press. Available at: www.fasttrackpharmacy.com.
- Lukas, S. (2006) *Formulasi Steril*. 1st edn. Edited by I. Gusmayadi. Yogyakarta: Penerbit Andi.
- Marriott, J.F. *et al.* (2010) *Pharmaceutical Compounding and Dispensing*. 2nd edn. London, UK: Pharmaceutical Press.
- Menteri Kesehatan Republik Indonesia (2014) 'Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 58 Tahun 2014 Tentang Standar Pelayanan Kefarmasian Di Rumah Sakit'. Available at: <http://binfar.kemkes.go.id>.
- Pharmacopeia USP (2021) *The United States Pharmacopeia, USP 44/The National Formulary*. U.S Pharmacopeial: Rockville, MD.
- Sari, N., Sumarny, R., Laksmiawati, Dian R., *et al.* (2023) 'Implementation of Aseptic Dispensing for Non-Cytostatic Injectable Drugs in the Internal Medicine Inpatient Ward of "X" Hospital, West Java', *Poltekita: Jurnal Ilmu Kesehatan*, 17(1), pp. 218–226.
- Sari, N., Sumarny, R., Laksmiawati, Dian R., *et al.* (2023) 'View of Implementation of Aseptic Dispensing for Non-Cytostatic Injectable Drugs in the Internal Medicine Inpatient Ward of "X" Hospital, West Java', *Potekita: Jurnal Ilmu Kesehatan*, 17(1), pp. 218–226. Available at: <http://jurnal.poltekkespalu.ac.id/index.php/JIK> (Accessed: 4 July 2023).

- Trissel, L.A. (2012) *Handbook On Injectable Drugs*. 17 th. American Society Of Health System Pharmacist. Available at: <https://www.amazon.com/Handbook-Injectable-Drugs-Trissel/dp/1585283789> (Accessed: 14 July 2023).
- Tungadi, R. (2017) *Teknologi Sediaan Steril*. 1st edn. Jakarta: Sagung seto.
- Ulfa, F.N., Achmad, A. and Triastuti, E. (2017) 'Uji Kesesuaian Aseptic Dispensing Berdasarkan Pedoman Dasar Dispensing Sediaan Steril Departemen Kesehatan di ICU dan NICU RSUD Dr. Saiful Anwar Malang', *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 3(1), pp. 33–38. Available at: <https://doi.org/10.21776/ub.pji.2017.003.01.5>.

BIODATA PENULIS



apt. Nasri, M.Farm

Dosen Program Studi Sarjana Farmasi
Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Senior Medan

Penulis lahir di Medan tanggal 1 Mei 1997. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Sarjana Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Senior Medan. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara pada tahun 2019. Melanjutkan Pendidikan S2 pada Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara pada tahun 2021, serta menyelesaikan Pendidikan profesi di Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara pada tahun 2022. Penulis juga telah menyelesaikan berbagai pelatihan dan sertifikasi dalam rangka peningkatan soft skill dan hard skill berupa *Certified Hypnotist* (CH), *Certified Hypnotherapist* (CHt), *Certified Public Speaking* (CPS), *Certified Public Speaking Professional* (CPSP), *Certified Riset Reviewer* (CRR), *Certified Leadership Management Associate* (CLMA), *Certified Excellent Trainer Professional* (CETP), *Certified Hypnosis for Teaching* (CHTc) dan *Certified Neuro Linguistic Programming for Teaching* (CNLPtc). Saat ini penulis juga aktif menulis pada jurnal baik nasional maupun internasional terakreditasi dan non terakreditasi. Memiliki H-index Scopus 3 dan H-index Google Scholar 8. ID Scopus: 57223298392. ID Sinta: 6788872. ID Google Scholar:

<https://scholar.google.com/citations?user=9jpE12sAAAAJ&hl=id>.

BIODATA PENULIS



Hariyadi Dharmawan Syahputra, M. Farm., apt.

Dosen Pendidikan Farmasi

Program Studi Sarjana Farmasi STIKES Senior Medan

Penulis lahir di Kisaran, Kabupaten Asahan tanggal 18 Juli 1994. Penulis adalah dosen pada Program Studi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Senior Medan. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Sarjana Farmasi di Universitas Sumatera Utara, Medan melanjutkan S2 pada Jurusan Magister Ilmu Farmasi dan profesi Apoteker di Universitas Sumatera Utara, Medan. Penulis menekuni bidang Penelitian dan Pengajaran terfokus dalam bidang Kimia Medisinal; Biofarmasetika, Farmakokinetika dan Farmakodinamika; Sintesis Obat; dan Farmasi Komunitas dan Industri.

BIODATA PENULIS



Apt. Istianatus Sunnah, S.Farm., M.Sc

Dosen Program Studi Farmasi

Fakultas Kesehatan Universitas Ngudi Waluyo Ungaran

Penulis lahir di Kudus tanggal 29 Oktober 1977. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Farmasi Fakultas Kesehatan Universitas Ngudi Waluyo Ungaran. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Program Studi Farmasi Universitas Wahid Hasyim Semarang, Pendidikan profesi Apoteker di Universitas Islam Indonesia dan melanjutkan S2 di Ilmu Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Penulis pernah bekerja di Instalasi Farmasi Rumah Sakit sebagai Kepala Bagian Instalasi Farmasi Rawat Inap yang salah satu sebagai apoteker farmasi klinis dalam Handling Sitostatika. Saat ini penulis mengajar dalam bidang peminatan Farmasetika dan Teknologi Farmasi Prodi Farmasi Universitas Ngudi Waluyo Ungaran.

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-YP) Padang pada Jurusan Farmasi, Apoteker di Universitas Andalas dan melanjutkan S2 di Universitas Andalas pada Jurusan Farmasi. Penulis mengajar pada unit bidang ilmu Teknologi Farmasi.

BIODATA PENULIS



Apt. Herliningsih, M.Farm.

Dosen Program Studi D3 Farmasi
STIKES MUHAMMADIYAH KUNINGAN

Penulis lahir di Kuningan Jawa Barat tanggal 29 Mei 1983. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi D3 Farmasi STIKES Muhammadiyah Kuningan. Penulis menyelesaikan pendidikan S1 Farmasi di STIKes Bakti Tunas Husada Tasikmalaya dan melanjutkan S2 dengan konsentrasi Sains Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto. Sejak menjadi Dosen dari tahun 2015, penulis menekuni mata kuliah teknologi sediaan steril, teknologi sediaan solid, dan sistem penghantaran obat.

BIODATA PENULIS



apt.Sri Hainil,S.Si.,M.Farm
Dosen Program Studi Sarjana Farmasi
Institut Kesehatan Mitra Bunda

Penulis lahir di Kota Padang tanggal 10 September 1972. Penulis merupakan dosen tetap pada Program Studi Sarjana Farmasi, Institut Kesehatan Mitra Bunda Kota Batam. Penulis menyelesaikan pendidikan S1 pada jurusan Farmasi kemudian Profesi Apoteker dan dilanjutkan Pendidikan S2 Ilmu Farmasi, dimana ketiga pendidikan tersebut ditempuh di Universitas Andalas Padang. Selain sebagai dosen penulis juga berprofesi sebagai penanggung jawab pada sebuah Apotek dan Penulis juga aktif dalam sebuah organisasi profesi yaitu Ikatan Apoteker Indonesia (IAI) sebagai pengurus cabang IAI kota Batam.

BIODATA PENULIS



apt. Vera Estefania Kaban, M. Farm.

Dosen Program Studi Farmasi
Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Senior Medan

Penulis lahir di Medan pada tanggal 20 September 1992. Penulis adalah seorang dosen pada Program Studi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Senior Medan. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi di Universitas Sumatera Utara. Melanjutkan studi ke jenjang pendidikan Profesi Apoteker di Universitas Sumatera Utara kemudian mengambil pendidikan program Magister Farmasi di Universitas Sumatera Utara. Saat ini penulis aktif dalam menulis jurnal publikasi baik dalam skala nasional maupun internasional.

BIODATA PENULIS



apt. Zulmai Rani, M. Farm.

Dosen Program Studi Farmasi
Universitas Muslim Nusantara Al Washliyah Medan

Penulis Lahir di Kuapan, Kabupaten Kampar, Riau pada tanggal 08 Mei 1995. Penulis menempuh jenjang Sarjana Farmasi di Universitas Muslim Nusantara Al Washliyah. Pendidikan Profesi Apoteker di Universitas Muhammadiyah Purwokerto, Jawa Tengah. Magister Ilmu Farmasi bidang Teknologi Sediaan Farmasi Universitas Sumatera Utara. Saat ini telah menjadi Dosen Tetap Yayasan di Universitas Muslim Nusantara Al Washliyah dan menjadi Apoteker Penanggungjawab di salah satu Apotek di Kota Medan. Saat ini penulis aktif dalam menulis jurnal publikasi baik dalam skala nasional maupun internasional.

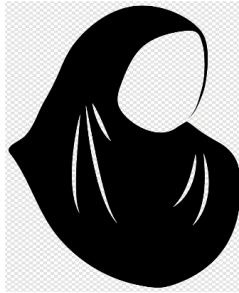
BIODATA PENULIS



apt. Anggun Syafitri, S.Farm.,M.K.M.,M.Farm
Dosen Program Studi Farmasi Program Sarjana
Fakultas Farmasi Institut Kesehatan Deli Husada

Penulis lahir di Medan tanggal 09 Februari 1997. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Pendidikan Farmasi Program Sarjana Fakultas Farmasi, Institut Kesehatan Deli Husada. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi dan Profesi Apoteker di Institut Kesehatan Deli Husada dan melanjutkan S2 pada Jurusan Kesehatan Masyarakat pada Program Studi Magister Kesehatan Masyarakat dan Magister Ilmu Farmasi di Universitas Sumatera Utara. Penulis mulai menekuni bidang menulis pada tahun 2023. Penulis bekerja di perguruan tinggi swasta di Sumatera Utara sebagai dosen dan Ketua Program Studi S1 Farmasi .

BIODATA PENULIS



Ernoviya

Dosen Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Medan

Penulis lahir di Bukittinggi tanggal 28 November 1974. Penulis adalah dosen tetap pada Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Medan. Menyelesaikan pendidikan S1 Farmasi dan Profesi Apoteker pada Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara, kemudian melanjutkan S2 Farmasi pada Fakultas yang sama

BIODATA PENULIS



Prisca Safriani Wicita,S.Farm,M.Farm,Apt

Dosen Program Studi DIII Farmasi

Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Gorontalo

Penulis dilahirkan di Gorontalo pada Tanggal 22 Juli 1994. Merupakan anak ke-dua dari pasangan Drs.Titianto Pauweni,M.Pd dan Erca Dj Yunus,S.Pd. Penulis telah menikah dengan Mohamad Rizaldy Hiola A.md.Farm dan memiliki satu orang anak. Penulis menyelesaikan program S1 di Program Studi Farmasi Universitas Negeri Gorontalo lulus tahun 2016, menyelesaikan program S2 dengan peminatan Farmasetika dan Teknologi farmasi di Universitas Padjadjaran Lulus tahun 2018 dan Profesi Apoteker di Universitas Padjadjaran lulus tahun 2018 (*Doubledegree*). Penulis aktif dalam kegiatan ilmiah dan organisasi keprofesian yaitu Pengurus PD IAI Provinsi Gorontalo bidang Pendidikan dan Pengembangan karir Apoteker, Pengurus PC IAI Kota Gorontalo bidang Pendidikan dan Pengembangan karir Apoteker, Perhimpunan Saintis Farmasi Indonesia Gorontalo sebagai ketua bidang Dana dan Sponsor, serta Perhimpunan Indonesian Young Pharmacist Group (IYPG) Gorontalo sebagai Ketua Divisi Kompetensi. Sehari-harinya bekerja sebagai dosen di Program Studi DIII Farmasi Jurusan Farmasi Poltekkes kemenkes Gorontalo, pengampu mata kuliah Farmasetika dasar, Teknologi Sediaan Liquid dan Semisolid, Teknologi sediaan Solid, Teknologi Sediaan Steril, Fisika Farmasi, Kosmetologi, Ilmu Resep dan Bahasa Inggris.

BIODATA PENULIS



apt. Avianti Eka Dewi Aditya Purwaningsih, S.Farm., M.Sc..

Dosen Program Studi Profesi Apoteker
Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi

Penulis lahir di kabupaten Semarang tanggal 18 Desember 1989. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Profesi Apoteker Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi Surakarta sejak tahun 2016 hingga sekarang. Penulis menyelesaikan pendidikan S1 Farmasi dan Profesi Apoteker di Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi “Yayasan Pharmasi” Semarang pada tahun 2011 dan 2012. Penulis menyelesaikan pendidikan S2 Farmasi minat Farmasi klinik di Universitas Gadjah Mada Yogyakarta pada tahun 2015. Sejak tahun 2016 hingga sekarang penulis mengajar salah satu mata kuliah dengan bahan kajian *compounding steril* serta penelitian dengan tema yang sama.