

Teknologi Sediaan Steril

Robert Tungadi, S.Si., M.Si., Apt.



SAGUNG SETO

Teknologi Sediaan Steril

Robert Tungadi, S.Si., M.Si., Apt.



SAGUNG SETO

TEKNOLOGI SEDIAAN STERIL

Penulis

Robert Tungadi, S.Si., M.Si., Apt

© 2017 CV. Sagung Seto

Jl. Pramuka No. 27, Jakarta 13120

Telp. (021) 8577251

Email: admsagung@sagungseto.com, marketing@sagungseto.co.id

Anggota IKAPI

Hak cipta dilindungi Undang-Undang. Dilarang mengutip, memperbanyak dan menerjemahkan sebagian atau seluruh isi buku ini tanpa izin tertulis dari penerbit

Penata letak: Neneng Siti Mariyam

Desainer cover: Arifin Oputu, S.Farm

ISBN : 978-602-271-087-5

Edisi Pertama, Cetakan Pertama (2017)

Sanksi Pelanggaran Pasal 72 Undang-Undang Nomor 19 Tahun 2002 tentang Hak Cipta

1. Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (1) atau Pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara paling singkat 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah).
2. Barangsiapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau Hak Terkait sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kami panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah memberikan semua rahmat dan karunia-Nya sehingga kami dapat menyelesaikan penyusunan buku ajar Teknologi Sediaan Steril ini.

Buku ajar ini disusun untuk membantu mahasiswa Farmasi khususnya mahasiswa program studi D3 dan S1 Farmasi serta profesi Apoteker agar lebih mudah memahami materi perkuliahan Teknologi Sediaan Steril yaitu bentuk – bentuk sediaan steril dan aplikasi penerapan di masyarakat. Dalam buku ajar ini disertakan daftar pustaka yang dapat diacu, dengan harapan jika pembaca memerlukan bahasan yang lebih luas dapat merujuk pada pustaka rujukan tersebut. Oleh karena itu, penyusunan buku ini tidak akan terwujud tanpa adanya bantuan dan dukungan dari berbagai pihak.

Pada kesempatan ini kami mengucapkan rasa terima kasih sedalam-dalamnya kepada semua pihak yang telah membantu hingga selesainya penyusunan buku ajar ini. Semoga amal baik yang telah diberikan mendapat balasan yang setimpal. Amin.

Sebagai manusia biasa, kami tidak akan luput dari kekurangan dan kesalahan selama menyusun buku ini, baik isi maupun

penggunaan bahasa, kelengkapan dalam mencantumkan daftar pustaka maupun sistematika penyajiannya. Oleh karena itu, kami mengharapkan kritik dan saran membangun dari semua pihak untuk penyempurnaan di masa yang akan datang.

Akhirnya kami berharap semoga buku sederhana ini bermanfaat bagi kemajuan ilmu pengetahuan khususnya bidang Teknologi Farmasi.

Aachen, Januari 2017

Penulis

Robert Tungadi

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI.....	v
BAB 1 Ruang Lingkup Steril	1
BAB 2 Pengujian Sterilisasi	19
BAB 3 Rute Pemberian Injeksi	41
BAB 4 Pirogen	57
BAB 5 Isotonis	75
BAB 6 Ampul Dan Vial	85
BAB 7 Infus	105
BAB 8 Salep Mata.....	119
BAB 9 Tetes Mata	137
BAB10 Tetes Hidung	155

RUANG LINGKUP STERIL

I. Pengertian Steril, Sterilisasi dan Sterilitas

Steril adalah suatu kondisi absolut/mutlak bebas dari mikroorganisme hidup, tidak sebagian atau hampir steril.

Sterilitas adalah sifat atau karakteristik yang disyaratkan untuk sediaan farmasetik yang bebas dari mikroorganisme hidup karena metode, wadah, atau rute pemberiannya sampai batas tertentu.

Sterilisasi adalah proses pembunuhan atau pemindahan mikroorganisme dan spora yang hidup dari sediaan untuk menghasilkan keadaan yang steril dengan cara yang mungkin.

II. Metode Sterilisasi

Ada 3 metode Sterilisasi yang dapat dilakukan yaitu

1. Metode Fisika

A. Dengan Pemanasan

Kemampuan mematikan mikroorganisme dengan panas tergantung pada derajat panas, lamanya pemaparan, dan kehadiran uap air. Dalam range temperatur sterilisasi, waktu yang dibutuhkan untuk menghasilkan efek mematikan berbanding terbalik dengan temperatur yang dibutuhkan. Contoh sterilisasi dalam 1 jam dengan panas kering pada temperatur 170°C, dan 3 jam pada temperatur 140°C.

Metode sterilisasi panas dapat dibagi menjadi panas kering dan panas lembab :

Pemanasan Kering

Bahan-bahan yang tahan terhadap penghancuran pada temperatur di atas 140°C (284°F) dapat dijadikan steril dengan alat-alat dari panas kering. Dua jam pemaparan pada temperatur 180°C (356°F) atau 45 menit pada 260°C (500°F) secara normal dapat membunuh spora sebaik bentuk vegetatif pada seluruh mikroorganisme.

- **Udara Panas- oven**

Bahan yang karena karakteristik fisiknya tidak dapat disterilisasi dengan uap air disterilisasi pada sebuah oven udara panas. Termasuk kelompok ini adalah minyak-minyak tertentu, parafin, petrolatum, petrolatum cair, gliserin, propilen glikol; serbuk stabil seperti talk, kaolin, dan ZnO, dan bahan obat tertentu . Disamping itu, sterilisasi panas kering lebih efektif untuk alat-alat gelas dan banyak peralatan bedah. Harus ditekankan bahwa minyak tertentu,

petrolatum, serbuk kering, dan bahan-bahan tertentu lainnya tidak dapat disterilisasi pada autoklaf.

Salah satu elemen penting dalam sterilisasi menggunakan autoklaf uap air adalah kehadiran uap air dan penembusannya ke dalam bahan selama sterilisasi. Contoh spora membentuk organisme pada medium anhidrat tidak mati pada temperatur di atas 121°C (temperatur yang biasa digunakan pada autoklaf saat sterilisasi) bahkan setelah pemaparan 45 menit. Oleh karena itu, autoklaf adalah suatu metode yang kurang menguntungkan dan tidak cocok pada sterilisasi minyak, produk yang disiapkan pada basis minyak, atau bahan lain yang mengandung sedikit atau tidak terdapat uap air selama sterilisasi panas kering, mikroorganisme dimatikan melalui proses oksidasi. Hal ini bertentangan dengan kematian bakteri yang disebabkan oleh koagulasi protein pada sel bakteri yang terjadi pada sterilisasi panas lembab. Pada umumnya, temperatur lebih tinggi dan periode pemaparan yang lebih panjang dibutuhkan untuk menghasilkan sterilisasi dengan panas kering lebih panjang dimana prosesnya diluar uap air pemaparannya pada 121°C selama 12 menit adalah efektif, sterilisasi panas kering membutuhkan pemaparan pada 150⁰ – 170⁰C selama 1 sampai 4 jam.

- **Penangas Minyak dan Lainnya**

Stabilitas kimia kering dari ampul tersegel dapat disterilisasikan dengan mencelupkan ampul ke dalam sebuah penangas minyak mineral pada temperatur 160°C. Larutan panas yang tersaturasi menggunakan natrium atau amonium klorida dapat digunakan juga pada sterilisasi penangas. Metode ini khusus sterilisasi panas kering dimana penangas minyak digunakan juga untuk sterilisasi pada alat-alat bedah,

khususnya pada gunting bedah. Minyak dapat beraksi sebagai pelincir, untuk menjaga ketajaman alat, dan pengawetan akhir.

- **Pemijaran Langsung**

Pemijaran langsung digunakan untuk sterilisasi spatula logam, alat gelas, filter logam dari Bekerfeld dan filter bakteri lainnya, mulut botol, vial dan labu, gunting, jarum logam dan kawat dan alat lainnya dimana bakteri tidak hancur dengan pemijaran langsung. Spatula, lumpang dan alu dapat disterilisasi dengan metode ini. Dalam keadaan darurat ampul dapat disterilisasi dengan memposisikan bagian leher ampul ke arah bawah pada lubang kawat keranjang dan dipijarkan langsung pada api dengan hati-hati. Setelah pendinginan, ampul harus segera diisi dan disegel.

Pemanasan Lembab

Sterilisasi uap dilakukan dalam autoklaf dan menggunakan uap air dengan tekanan. Cara ini diakui sebagai cara yang tepat pada hampir semua keadaan dimana produk mampu diperlakukan seperti sterilisasi ini.

Sebagian besar produk farmasi tidak tahan panas dan tidak dapat dipanaskan dengan aman pada temperatur yang dibutuhkan untuk sterilisasi panas kering (lebih kurang 170°C). Bila ada kelembaban (uap air), bakteri terkoagulasi dan dirusak pada temperatur yang lebih rendah daripada bila tidak ada kelembaban. Kenyataannya, sel bakteri dengan kadar air besar umumnya lebih mudah dimatikan. Spora-spora yang kadar airnya relatif rendah lebih sukar dihancurkan. Mekanisme penghancuran bakteri oleh uap air panas adalah karena adanya denaturasi dan koagulasi beberapa protein esensial organisme tersebut. Adanya

uap air yang panas dalam mikroba menimbulkan kerusakan pada temperatur yang relatif rendah. Kematian pada pemanasan kering timbul karena sel mikroba mengalami dehidrasi diikuti dengan pembakaran secara perlahan atau proses oksidasi.

- **Uap Air di Bawah Tekanan**

Penggunaan uap air di bawah tekanan adalah metode yang paling efektif dan pada umumnya adalah sterilisasi yang memuaskan dan sesuai. Waktu yang dibutuhkan untuk sterilisasi pada larutan menggunakan autoklaf pada 121⁰C adalah 12 menit ditambah waktu untuk larutan dalam wadah untuk mencapai 121⁰C setelah termometer pensteril menunjukkan temperatur ini. Pada umumnya larutan 100 ml atau 200 ml dalam botol akan membutuhkan paling kurang 5 menit, 500 ml membutuhkan antara 10 dan 15 menit, dan 1000 ml membutuhkan antara 15 dan 20 menit untuk mencapai temperatur 121⁰C setelah termometer autoklaf menunjukkan temperatur ini.

Tabel dibawah ini menunjukkan hubungan antara tekanan dan temperatur, dan waktu pemaparan yang umum digunakan untuk sterilisasi dengan uap air di bawah tekanan

Tabel 1.1

Tekanan	Temperatur	Waktu
10 lb	115,5 °C	30 menit
15 lb	121,5° C	12 menit
20 lb	126,5° C	menit

- **Pemanasan Lembab Pada 100⁰ C**

Pemanasan lembab pada 100⁰ C dapat digunakan pada bentuk uap mengalir atau air mendidih. Metode ini dibatasi penggunaannya dan kebanyakan efektif digunakan untuk

sterilisasi suatu larutan yang terdiri dari suatu bakterisida dan sterilisasi alat semprot, dan lain-lain.

Bahan vegetatif dari kebanyakan bakteri patogen dihancurkan melalui pemanasan dengan adanya uap air pada 55° sampai 60°C selama 60 menit. Ini disebut titik panas kritis dari kebanyakan bentuk bakteri non-spora. Titik panas kritis bervariasi, tetapi yang bukan bentuk non-spora dapat bertahan pada temperatur 80° C selama 30 menit dengan adanya uap air. Harus diketahui bahwa spora tidak dibunuh oleh uap air mengalir atau air mendidih kecuali bila pemaparan dibuat desain interval.

Pada prakteknya, dua metode uap air mengalir dapat digunakan. Salah satunya pemaparan yang terus menerus pada uap air selama 20 – 60 menit akan membunuh seluruh bentuk vegetatif bakteri tetapi tidak akan menghancurkan spora. Oleh karena itu, untuk menjamin pengrusakan spora perlu dilakukan sterilisasi berselang, yang disebut fraksionasi, sterilisasi berselang, atau tyndalisasi. Melalui metode ini, bahan-bahan dipaparkan pada uap air mengalir pada periode waktu bervariasi dari 20 sampai 60 menit selama 3 hari. Di antara pemaparan pada uap air bahan-bahan di simpan pada suatu inkubator pada suhu 37°C atau pada suhu kamar. Prinsip dari metode ini adalah pada periode pertama pemaparan pada uap air akan membunuh bakteri vegetatif tapi tidak sporanya. Kemudian jika bahan-bahan disimpan pada inkubator atau suhu kamar selama 24 jam, kebanyakan spora akan tumbuh menjadi bentuk vegetatif. Inilah yang akan dibunuh ketika bahan-bahan dipanaskan pada hari kedua. Kemudian bahan-bahan yang disimpan lagi selama 24 jam pada inkubator atau suhu ruangan, sehingga sisa dari spora dapat dibunuh pada hari ketiga.

- **Pemanasan dengan Suatu Bakterisida**

Pemanasan dengan bakterisida menghasilkan suatu aplikasi khusus dari pemanasan uap air pada 100°C . Kehadiran dari bakterisida meningkatkan efektifitas dari metode ini. Metode sterilisasi ini digunakan untuk larutan berair atau suspensi untuk obat-obat yang tidak stabil pada suhu yang umumnya digunakan pada autoklaf. Larutan dengan ditambahkan bakterisida dipanaskan dalam wadah akhir yang disegel pada 100°C selama 30 menit pada sterilisator uap air atau penangas air. Bakterisida yang dapat digunakan meliputi 0,5 % fenol, 0,5 % klorbutanol, 0,2 % klorkresol, atau 0,002 % fenil merkuri nitrat. Metode ini seharusnya tidak digunakan untuk injeksi intravena jika dosis tunggal dari larutan lebih dari 15 ml.

B. Tanpa Pemanasan (Sterilisasi dengan Radiasi)

Sterilisasi dengan radiasi dimungkinkan menggunakan radiasi elektromagnetik atau radiasi partikel. Radiasi elektromagnetik meliputi energi proton, sinar UV, sinar γ , sinar x, dan sinar kosmik. Sinar γ diremisi dari bahan-bahan radioaktif seperti Cobalt-60 atau Cesium-137, yang paling banyak digunakan sebagai sumber sterilisasi radiasi elektromagnetik. Satu-satunya arus yang digunakan untuk sterilisasi adalah partikel atau elektron β . Farmasis sedikit menggunakan sterilisasi radiasi pada aplikasi rumah sakit atau laboratorium.

Prinsip sterilisasi dengan radiasi telah diketahui sejak 1940. Pada dasarnya, interaksi yang diduga antara partikel dengan bahan yang menyebabkan keduanya terionisasi dan tereksitasi. Ionisasi ini menghasilkan bentuk pasangan ion, meliputi semburan orbital elektron (sisi negatif) dan pasangannya (sisi positif).

Teknik-teknik yang digunakan untuk sterilisasi beberapa jenis sediaan farmasi adalah sinar γ dan sinar-sinar katoda,

tetapi penggunaan teknik-teknik ini terbatas karena memerlukan peralatan yang khusus dan pengaruh radiasi pada produk-produk dan wadah.

Mekanisme yang pasti mengenai pensterilan obat atau sediaan dengan radiasi **masih diteliti**. Satu dari beberapa teori yang digunakan adalah melibatkan reaksi kimiawi atau membantu **mikroorganisme membentuk senyawa kimia baru** yang merusak sel. Teori lain mengatakan bahwa struktur utama sel seperti nukleoprotein (inti sel) kromosom dirusak atau dikacaukan seluruhnya dan kerusakan itu menetap.

Aksi Letal, ketika sinar ultraviolet melewati bahan, energi dibebaskan ke elektron orbital dalam atom konstituen. Energi yang terserap ini menyebabkan meningkatnya energi atom-atom dan mengubah reaktivitasnya. Bila perangsangan dan perubahan aktivitas dari atom-atom utama terjadi dalam molekul-molekul mikroorganisme atau metabolit utamanya, maka organisme itu mati atau tidak mampu bereproduksi. Pengaruh utama disebabkan pada asam nukleat seluler yang terlihat mengeluarkan lapisan absorpsi kuat dalam rentang gelombang ultraviolet yang panjang. Letalitas radiasi ultraviolet telah terbukti dengan baik, walaupun telah terbukti juga bahwa organisme yang dipaparkan ke radiasi ultraviolet kadang-kadang dapat resisten. Hal ini disebabkan penambahan metabolit utama tertentu pada kultur, penyesuaian pH medium, atau pemaparan dengan sinar yang dapat dilihat tidak lama setelah pemaparan dengan radiasi ultraviolet. Oleh karena itu, harus terjadi pemaparan yang memadai dengan radiasi itu sebelum melakukan proses sterilisasi.

Efektivitas germisida sinar ultraviolet merupakan fungsi intensitas radiasi dan waktu pemaparan. Efektivitas ini juga bervariasi dengan kerentanan organisme. Data dalam tabel

berikut menunjukkan kisaran kerentanan ini. Dari data ini terlihat bahwa intensitas radiasi pada suatu permukaan adalah 20 μwatt tiap cm^2 , yang merupakan intensitas minimum yang biasa dianjurkan, maka diperlukan kira-kira 1100 detik pemaparan untuk membunuh spora *B. subtilis*, tetapi hanya kira-kira 275 detik untuk membunuh *S. hemolyticus*. Intensitas radiasi ultraviolet dapat diukur dengan pengukur cahaya khusus yang berupa tabung yang peka terhadap panjang gelombang 2537 Å.

Tabel 1.2 Intensitas Radiasi pada 2537 Å yang Perlu Untuk Merusak Mikroorganisme Tertentu Secara Sempurna

Organisme	Energi ($\mu\text{w}\cdot\text{detik}/\text{cm}^2$)
<i>Bacillus subtilis</i>	11.000
Spora <i>B. Subtilis</i>	22.000
<i>Eberthella typhosa</i>	4.100
<i>Escherichia coli</i>	6.600
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10.500
<i>Sarcina lutea</i>	26.400
<i>Staphylococcus aureus</i>	6.600
<i>Sterptococcus hemolyticus</i>	5.500
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	13.200
<i>Penicillum roqueforti</i>	26.400
<i>Aspergillus niger</i>	220.000

2. Metode Kimia

A. Metode Gas

Beberapa senyawa yang tidak tahan panas dan uap disterilkan dengan baik dengan pemaparan gas etilen oksida atau propilen oksida. Gas ini sangat mudah terbakar bila kontak dengan udara,

tetapi dapat digunakan dengan aman bila diencerkan dengan gas inert seperti CO_2 atau hidrokarbon terfluoronasi dengan sempurna.

Besarnya sifat penembusan gas etilen oksida membuat gas ini berguna sebagai zat pensteril pada pemakaian khusus, seperti sterilisasi peralatan operasi dan kedokteran dan alat-alat seperti keteter, jarum, alat suntik plastik sekali pakai pada pengemasan akhir dengan plastik segera sebelum pengiriman.

Sterilisasi gas digunakan melalui pemaparan suatu gas atau uap air yang dapat membunuh mikroorganisme dan spora. Sterilisasi gas digunakan dalam farmasi untuk mensterilkan bahan-bahan termolabil. Kebanyakan gas bakterisida yang diterima adalah etilen oksida. Etilen oksida menggunakan aksi bakterisidal melalui alkilasi dari asam, amin, hidroksi, atau kelompok sulfhidril dari enzim seluler atau protein. Beberapa uap air penting untuk penetrasi etilen oksida dan menghancurkan sel. Pada kelembaban rendah, misalnya kurang dari 20%, laju kematiannya tidak membentuk logaritma, tetapi mikroorganisme resistensi meningkat dengan pengurangan kelembaban. Pada prakteknya kelembaban dalam bejana pensteril ditingkatkan sampai 5 - 60% dan tertahan pada permukaan sel membran yang terserap sebelum penggunaan etilen oksida.

Etilen Oksida

Etilen oksida adalah suatu eter siklis $[(\text{CH}_2)_2\text{O}]$ dari suatu gas pada suhu ruangan. Hanya saja etilen oksida sangat mudah terbakar dan bila kontak dengan udara maka akan menjadi sangat eksplosif. Bila dicampur dengan gas inert, seperti CO_2 atau satu atau lebih hidrokarbon yang berfluorosensi dalam perbandingan tertentu, etilen oksida menjadi tidak mudah

terbakar dan aman. Sterilisasi dengan etilen oksida mencakup prosedur yang diberlakukan secara cermat dengan menggunakan ruang bertekanan. Bahan yang disterilkan diletakkan dalam ruangan atau kamar dan dipaparkan dengan kelembaban relatif 98% selama 60 menit atau lebih. Kondisi pemaparan yang sangat penting digunakan dengan etilen oksida dengan memperlihatkan bahwa pada konsentrasi yang lebih tinggi dan kontaminasi minimum efektif dari 450 mg/liter volume kamar mengurangi periode pemaparan.

Mekanisme Aksi

Etilen oksida dianggap memiliki efek letal terhadap mikroorganisme dengan mengalkilasi metabolit esensial yang terutama mempengaruhi proses reproduktif. Alkilasi ini kemungkinan terjadi dengan menghilangkan H⁺ aktif pada gugus sulhidril, amino, karboksil, atau hidroksil dari suatu radikal hidroksil.

Keuntungan dan Kerugian Etilen Oksida

- Keuntungan :
Biasanya penghilangan etilen oksida dari bahan-bahan dapat dilakukan dengan mudah pada akhir siklus sterilisasi melalui evakuasi /pemindahan yang diikuti oleh aerasi dalam waktu yang singkat. Produk dapat disterilkan setelah pengemasan untuk pengiriman karena gas dapat menembus segel plastik tipis dan kertas karton.
- Kerugian :
Iritasi jaringan dapat terjadi jika etilen oksida tidak dihilangkan sama sekali. Kekhawatiran juga terjadi karena sifat karsinogenik dan mutagenik dari etilen oksida. Gas ini

beracun dan digolongkan sebagai mutagenik dan berpotensi karsinogen pada manusia dan cara penghilangan dari materi harus dalam kondisi pengontrolan khusus.

Gas ini lebih mahal dibandingkan sterilisasi pemanasan dan dibutuhkan pertahanan lebih untuk mengontrolnya dibandingkan sterilisasi cara panas dan radiasi.

Beta-Propiolakton [(CH₂)₂OCO]

Lakton siklis yang tidak mudah terbakar pada suhu kamar. Zat ini mempunyai tekanan uap rendah, tetapi karena zat tersebut bersifat bakterisida terhadap sejumlah besar mikroorganisme pada konsentrasi relatif rendah, maka tidak ada kesulitan dalam memperoleh konsentrasi bakterisida dari uap ini.

3. Metode Mekanik

A. Filtrasi

Filtrasi adalah pemindahan bahan-bahan partikulat dari suatu cairan mengalir. Sterilisasi filtrasi adalah suatu proses pemindahan, tetapi tidak menghancurkan mikroorganisme. Filtrasi, salah satu metode sterilisasi paling tua yang merupakan metode pilihan untuk larutan yang tidak stabil pada proses sterilisasi.

Filter Pasteur, Chamberland, Seitz, dan Berkefeld telah digunakan pada waktu silam untuk mensterilkan produk-produk farmasetik. Tipe dari filter ini tersusun dari sintered glass, porselin, bahan-bahan serat (seperti asbes atau selulosa). Mekanisme filtrasi dari filter berukuran dalam adalah adsorpsi acak atau penyerapan dalam matriks filter. Kerugian dari filter ini adalah laju aliran yang lambat, sulit membersihkan, dan perpindahan media ke dalam filtrat.

Membran filtrat tipis, kaku, dan struktur polimernya homogen. Kehadiran mikroorganisme dalam cairan dipindahkan melalui proses saringan fisika dan ditahan pada atau dekat permukaan membran. Ukuran pori filter membran 0,22 μm dan digunakan umum pada sterilisasi filter. Namun, filter berukuran pori 0,45 μm digunakan untuk mensterilkan antibiotik atau steroid dalam pembawa organik yang sebelumnya dilakukan suatu proses kristalisasi aseptik.

Ketika larutan disterilkan melalui filtrasi, filter harus divalidasi untuk meyakinkan bahwa seluruh mikroorganisme akan dipindahkan di bawah kondisi yang diketahui.

Larutan dapat dibebaskan dari organisme vegetatif dan spora bakteri melalui filter bakteri, filter bakteri tidak membebaskan larutan. Bagaimanapun alat ini tidak mengurangi jumlah dari adanya virus, secara prinsip oleh adsorpsi pada dinding filter dan penghilangan partikel kasar dari bahan yang mengandung virus. Sterilisasi dengan filter bakteri digunakan untuk larutan farmasetik atau bahan biologi yang tidak efektif dengan panas. Berbeda dengan metode filtrasi lain, filter bakteri ditujukan untuk filter bebas bakteri, metode sterilisasi ini membutuhkan penggunaan teknik aseptik yang benar. Sediaan obat yang disterilkan dengan metode ini harus yang mengandung bakteriostatik, kecuali untuk tujuan lain. Parafin cair tidak disterilkan dengan metode ini karena dapat meningkatkan permeabilitas dari filter terhadap bakteri. Untuk membuat larutan bebas dari bakteri dan steril, filter dari berbagai tipe digunakan. Tipe ini termasuk filter yang dibuat dari silikon murni (diatomaceous atau kieselguhr), porselin, asbes, dan gelas fritted. Karena alat-alat ini mudah dibersihkan, filter seitz yang menggunakan lapisan asbes dan filter fritted-glass mungkin lebih berguna untuk farmasis.

Mekanisme dari filtrasi bakteri adalah kompleks.

Walaupun ukuran pori filter penting, hal ini bukan satu-satunya kriteria untuk keefektifan filtrasi. Dengan meningkatkan ketebalan dari lilin filter dapat menghasilkan filtrasi yang efektif, tetapi kekurangannya adalah banyak dari bahan aktif larutan dihilangkan oleh absorpsi pada lilin. Namun, dengan mengatur ukuran pori dari filter sampai optimum dapat menjadi efisien. Faktor lain dari filter bakteri yaitu keseimbangan permukaan antara bahan dari filter dan bakteri dari larutan, suhu, tekanan yang digunakan, waktu filtrasi, muatan listrik dari filter, pH dari bahan yang disaring, dan adsorpsi dari protein dan bahan lain.

Filter Seitz. Bagian dari filter ini dibuat dari bahan asbes yang dijepit pada dasar wadah besi. Keuntungan utama dari filter ini adalah lapisan filter dapat dibuang setelah digunakan dan untuk itu masalah pembersihannya berkurang. Karena larutan alkohol pekat tidak menjadi mengembang, filter ini digunakan untuk mensterilkan larutan yang mengandung alkohol dalam jumlah besar. Filter ini mampu dengan kapasitas volume dari 30 ml hingga lebih dari 100 ml. Kerugian pertama dari filter ini adalah filter cenderung memberikan komponen magnesium pada filtrat. Bahan alkali ini dapat menyebabkan pengendapan alkaloid bebas dari garamnya dan dapat menginaktifkan bahan yang sensitif seperti insulin, ekstrak pituitari, epinefrin dan apomorfine. Hal ini dapat diatasi dengan perawatan pertama filter dibersihkan dengan HCl dan kemudian dibilas dengan air. Kerugian kedua dari filter ini adalah permukaan serat pada lapisan filtrat membuat tidak cocok untuk larutan injeksi. Ini dapat diatasi dengan menempatkan ayakan dari nilon atau sutra di bawah lapisan filter sebelum menempatkan lapisan di dalam filter atau sebuah fritted glass dapat ditempatkan pada saluran keluar untuk serat. Filter

Seitz juga cenderung untuk menghilangkan substrat dari filter dengan absorpsi.

Filter Swinny. Sebuah pengembangan dari filter seitz, filter swinny mempunyai adaptor khusus yang terdiri dari lapisan asbes, bersama dengan layar dan sebuah pencuci. Keutamaannya, untuk digunakan filter swinny dibungkus dalam kertas dan diautoklaf. Bagian yang dipasang dihubungkan pada spoit dan cairan dimasukkan ke potongan asbes dengan menggunakan tekanan pada saluran spoit.

Filter Fritted-Glass. Filter sintered fritted glass dapat dihancurkan oleh kandungan dalam serbuk, tumbul bulat dari gelas digabungkan bersama dengan penggunaan panas untuk menetapkan ukuran dari bentuk potongan. Permeabilitas sari filter berbanding lurus dengan bertambahnya ukuran. Setelah potongan dibentuk, potongan disegel dengan pemanasan di dalam gelas pereaksi seperti corong buchner.

Filter fritted glass baru harus dicuci dengan HCl panas kemudian dibilas dengan air bertekanan. Jika air tidak dapat membersihkan filter, larutan H_2SO_4 pekat yang mengandung natrium nitrat dipanaskan sampai $80^{\circ} C$. Filter ini dirancang untuk filtrasi ke atas.

Filter Berkefeld dan Mandler. Filter Mandler dibuat dari silikon murni; asbes dan kalsium fosfat. Filter berkefeld terdiri dari silika murni. Kedua filter ini menahan muatan negatif. Filter ini tersedia dalam beberapa tingkatan porositas berdasarkan pada permeability terhadap air. Saluran Berkefeld dan Mandler diberikan dengan menggunakan air destilasi melalui saluran ini dari arah luar ke dalam diikuti dengan perngkatan secara perlahan pada bagian luar dengan silikat dalam aliran air. Saluran

Berkefeld dan Mandler dapat disterilkan dengan autoklaf pada 121°C selama 20 menit. Tabung harus dibungkus dengan kain atau kertas secara langsung setelah dibilas, dan saat masih basah sebelum ditempatkan di autoklaf.

Selas Filter. Filter porselin buatan Amerika sekarang dikenal dengan filter selas mikroporous porselin. Filter ini secara kimia inert, tahan terhadap semua larutan yang berhubungan dengan silika, saluran selas filter dapat dibersihkan dengan penyikatan dengan sikat yang kaku, dengan pembilasan, pencucian kembali dengan menggunakan detergen asam atau basa, dengan pembakaran pada tungku dalam laboratorium pada suhu maksimum 1200° C. Dapat disterilkan dengan autoklaf.

Saluran Filter Chamberland-Pasteur. Filter ini mempunyai bentuk yang sama dengan Berkefeld tetapi dibuat dari porselin dengan poros yang tidak berlapis dengan sejumlah kecil pori-pori yang dihasilkan dalam filtrasi lambat. Filter ini dapat dibersihkan dengan disterilkan dengan cara yang sama dengan filter Berkefeld.

Sterilisasi dengan filtrasi digunakan secara luas dalam formulasi untuk mensterilkan larutan dan bahan-bahan biologi yang termolabil. Berbeda dengan metode sterilisasi lainnya, metode ini menahan mikroorganisme dalam filtrat, tetapi tidak menahan produk terlarut.

Macam-macam filter meliputi :

1. Filter Porselin

Digunakan untuk memindahkan bahan partikulat dan hanya memindahkan beberapa mikroorganisme. Filter ini dibersihkan dengan asam kromat atau scrubbing dengan sikat dan dibilas dengan air. Metode ini yang paling baik

untuk pembersihan adalah dengan memanaskan filter kering dalam api, sampai suhu 675°C yang mengoksidasi dan menghilangkan bahan organik yang melekat pada filter. Filter ini disterilkan dengan autoklaf.

2. Filter Tanah Bersilika

Contoh filter Berkefeld dan Melder dengan ukuran pori kira-kira $5\ \mu$. Filter ini lebih cepat dibandingkan filter porselin. Filter ini dibersihkan dengan cara yang sama dengan filter porselin tapi tidak sama tahan lamanya. Tidak dapat digunakan untuk membersihkan lilin atau kumpulan alat filtrasi, disterilkan dalam autoklaf.

3. Filter Gelas Batu Kapur

Mudah dibersihkan dengan asam dan disterilkan dalam autoklaf. Adsorpsi komponen larutan kurang dibanding media filter tanpa membran lainnya.

4. Filter Asbes

Contoh filter Seitz. Filter ini cenderung meningkatkan sifat alkali dan melepas bahan magnesium sulfat, dapat mengendapkan alkaloid dari garamnya atau mengkatalisis degradasi bahan kimia.

.....

DAFTAR PUSTAKA

1. Gennaro, A.R., (1998). *Remington's Pharmaceutical Science*, 18th Edition, Marck Publishing Co, Easton.
2. Lachman, L, et al. (1986), *The Theory and Practise of Industrial Pharmacy*, Third Edition, Lea and Febiger, Philadelphia.

3. Turco, S., et al. (1970), *Sterile Dosage Forms*, Lea and Febiger, Philadelphia.
4. Parrot, L.E., (1971), *Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics*, Burgess Publishing Co, USA.
5. Jenkins, G.L., (1969), *Scoville's: The Art of Compounding*, Burgess Publishing Co, USA.

BAB 2

PENGUJIAN STERILISASI

Keadaan steril adalah kondisi mutlak yang tercipta sebagai akibat penghancuran dan penghilangan semua mikroorganisme hidup. Sterilisasi adalah proses yang dirancang untuk menciptakan keadaan steril. Tujuan proses sterilisasi adalah untuk menghancurkan semua mikroorganisme di dalam atau di atas permukaan suatu benda atau sediaan dan menandakan bahwa alat untuk sediaan tersebut bebas dari resiko untuk menyebabkan infeksi.

Sterilisasi pada sediaan farmasi seperti produk parenteral sudah jelas dan harus dipenuhi. Steril dapat didefinisikan sebagai sesuatu pengertian yang absolut dan itu berarti bahwa 100% bebas dari mikroorganisme. Namun pengertian itu kadang-kadang membawa suatu dilema, mengingat ketidaksempurnaan teknik yang dimiliki dalam proses pembuatan. Jumlah contoh yang diamati, untuk dianalisis serta metode analisa yang tidak sempurna.

Uji sterilitas dilakukan terhadap produk dan bahan yang sebelumnya telah mengalami proses pensterilan yang telah diberlakukan. Hasilnya membuktikan bahwa prosedur sterilisasi dapat diulang secara efektif. Tetapi umumnya disetujui bahwa kontrol yang dilaksanakan selama proses validasi memberikan jaminan telah efektifnya proses sterilisasi. Uji ini dilakukan terhadap sampel yang dipilih untuk mewakili keseluruhan lot bahan tersebut.

Pengujian sediaan farmasi steril dan alat kesehatan ini merupakan suatu cara pengujian untuk mengetahui suatu sediaan/ bahan Farmasi atau alat-alat kesehatan yang dipersyaratkan harus dalam keadaan steril.

Tujuan dari uji sterilitas adalah untuk menjamin bahwa produk yang melalui proses pabrikan tidak mengandung mikroorganisme atau fakta terkontaminasi. Uji sterilisasi sebenarnya dilakukan untuk menentukan seluruh kemasan yang telah disterilkan. Penggunaan teori diinginkan untuk menunjukkan sterilisasi telah berkembang sejak 50 atau 60 tahun. Masalah bahwa produk steril diinginkan steril – bebas dari semua bentuk mikroorganisme secara definisi dan secara status. Metode valid telah berkembang untuk uji produk steril. Namun demikian, produk yang diuji tidak dapat dipasarkan. Kenyataan, tidak realistis untuk menguji semua unit lot. Uji sampel lot sangat dibutuhkan, dimana menganggap metode sterilisasi sempurna, sampling melalui pengujian statistik lebih menyakinkan. Contoh, jika ukuran lot 5000 wadah dan setelah proses sterilisasi, 450 wadah (1% ukuran lot) terkontaminasi, ini akan perlu untuk menguji sampel random 32 wadah dengan 95% kemungkinan terdeteksi. Farmakope mengisyaratkan sampel 20 wadah yang diuji untuk tiap lot. Oleh karena itu, jumlah bagian

yang ditemukan terkontaminasi adalah sedikit pada batch. Kenyataannya, tujuan uji sterilisasi hanya menentukan ada atau tidak batch yang telah terkontaminasi setelah proses sterilisasi.

A. Metode Uji Sterilitas

Pengujian dilakukan dengan teknik aseptis yang cocok.

Percontoh : Kecuali dinyatakan lain, digunakan jumlah bagian percontoh seperti tertera pada Daftar I, tidak termasuk bahan percontoh yang digunakan untuk menetapkan efektivitas pemberian.

Daftar I

Jumlah wadah dalam bets	Jumlah bagian sampel
Kurang dari 100	10% atau 4, diambil yang lebih besar
Tidak kurang dari 100, tidak lebih dari 500	10
Lebih dari 500	2% atau 20%, diambil yang kecil

Untuk sediaan yang disterilkan dalam autoklaf pada suhu di atas 100°C, jumlah percontoh yang digunakan dapat dikurangi menjadi 10. Jika isi tiap wadah 250 ml atau lebih, jumlah percontoh yang digunakan dapat dikurangi menjadi 3. Jika isi tiap wadah kurang 1 ml cairan atau kurang dari 50 mg zat padat, maka jumlah percontoh yang digunakan adalah 3 kali jumlah yang tertera pada Daftar I.

Daftar II

Jumlah zat uji dalam wadah	Jumlah zat yang diperlukan untuk	
	Uji kuman	Uji jamur dan ragi
Cairan		Semua isi
Kurang dari 1ml	Semua isi	

Lanjutan Daftar II

Jumlah zat uji dalam wadah	Jumlah zat yang diperlukan untuk	
	Uji kuman	Uji jamur dan ragi
Tidak kurang dari 1 ml Tidak kurang dari 4 ml	Separuh isi	Separuh isi
Tidak kurang dari 4 ml Tidak kurang dari 20 ml	2 ml	2 ml
Lebih dari 20 ml	10% dari isi	10% dari isi
Padat Kurang dari 50 mg	Semua isi	Semua isi
Tidak kurang dari 50 mg Tidak lebih dari 200 mg	Separuh isi	Separuh isi
Lebih dari 200 mg	100 mg	100 mg

Prosedur pengujian terdiri dari (1) inokulasi langsung ke dalam media uji dan (2) teknik penyingkapan membran. Uji sterilitas untuk bahan Farmakope, jika mungkin menggunakan penyingkapan membran, merupakan metode pilihan. Prosedur ini terutama berguna untuk cairan dan serbuk yang dapat larut yang bersifat bakteriostatik atau fungistatik, untuk memisahkan mikroba kontaminan dari penghambat pertumbuhan. Prosedur harus divalidasi untuk penggunaan tersebut. Dengan alasan yang sama, cara ini sangat berguna untuk bahan seperti minyak, salep, atau krim yang dapat melarut ke dalam cairan pengencer bukan bakteriostatik atau bukan fungistatik. Penggunaannya juga untuk uji sterilitas permukaan atau lumen kritis alat-alat kesehatan.

Karena sifat bahan yang akan diuji bervariasi dan faktor lain yang mempengaruhi pada waktu melakukan uji sterilitas, maka perlu diperhatikan ketentuan berikut dalam melakukan uji sterilitas.

Cara membuka Wadah

Bersihkan permukaan wadah luar ampul dan tutup vial dan tutup botol menggunakan bahan dekontaminasi yang sesuai, dan ambil isi secara aseptik. Jika isi vial dikemas dalam hampa udara, masukkan udara steril dengan alat steril yang sesuai, seperti alat suntik dengan jarum dilengkapi bahan penyaring untuk sterilisasi. Untuk kapas murni, perban, pembalut, benang bedah dan bahan Farmakope sejenis, buka kemasan atau wadah secara aseptik.

Pemilihan Spesimen Uji dan Masa Inkubasi

Untuk bahan cair, gunakan volume bahan dan media untuk setiap unit dan jumlah wadah per media tidak kurang dari sepertiga pada tabel *jumlah untuk bahan cair* dalam bab ini. Jika kuantitas isi cukup, bahan dapat dibagi dan ditambahkan pada kurva media. Jika volume setiap wadah tidak cukup untuk kedua media, gunakan wadah dengan sejumlah dua kali. Untuk bahan selain cairan, uji 20 unit bahan dengan masing-masing media. Untuk bahan yang hanya lumennya harus steril, bilas lumen dengan sejumlah media yang sesuai hingga diperoleh kembali tidak kurang dari 15 ml.

PROSEDUR UJI INOKULASI KE DALAM MEDIA UJI

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.

Salep Dan Minyak Yang Tidak Larut Dalam Isopropil Miristat

Pilih 20 wadah yang mewakili, dibagi atas 2 kelompok terdiri dari 10 wadah dan diperlakukan tiap kelompok sebagai berikut : secara aseptik pindahkan 100 mg dari tiap wadah dari 10 wadah ke dalam labu berisi 100 ml embawa air steril yang dapat mendispersi homogen bahan uji dalam seluruh campuran cairan. [catatan pemilihan bahan pendispersi yang bercampur dengan pembawa air, dapat berbeda sesuai dengan sifat salep atau minyak. Sebelum digunakan secara rutin, uji bahan pendispersi untuk memastikan bahwa kadar yang digunakan tidak mempunyai efek antimikroba yang bermakna selama selang waktu inkubasi menggunakan prosedur uji seperti yang tertera pada bakteriostatik dan fungistatik]. Campur 10 ml alikot dari campuran cairan yang diperoleh dengan 80 ml tiap media dan lakukan penetapan seperti yang tertera pada cairan.

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.

Kapas Murni, Perban, Pembalut, Benang Bedah dan Bahan Sejenisnya

Dari setiap kemasan kapas, perban gulung atau pembalut perban yang diuji diambil secara aseptik dua bagian atau lebih masing-masing 100 sampai 500 mg dari bagian paling dalam. Dari individu contoh kemasan tunggal seperti bantalan perban, ambil secara aseptik sejumlah 250 mg sampai 500 mg atau keseluruhan contoh bila ukurannya kecil, seperti pembalut serap berpelekat 25 mm x 75 mm atau lebih kecil atau benang bedah. Secara aseptik pindahkan bagian bahan uji ini ke dalam sejumlah tertentu wadah media yang sesuai dan inkubasi seperti yang tertera pada prosedur umum. Lakukan seperti yang tertera pada cairan.

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 membran.

Alat Suntik Kosong Atau Terisi Steril

Uji sterilitas alat suntik terisi steril dilakukan sama seperti uji pada produk steril dalam ampul dan vial. Cara inokulasi langsung dapat digunakan jika penetapan bakteriostatik dan fungistatik telah menunjukkan aktivitas yang tidak merugikan dalam kondisi pengujian untuk alat suntik terisi yang dilengkapi jarum steril, keluarkan isi produk melalui lumen. Untuk alat suntik yang dikemas dalam jarum terpisah, secara aseptik pasang jarum dan pindahkan produk ke dalam media yang sesuai. Beri perhatian khusus yang menunjukkan bahwa bagian jarum yang disertakan (bagian yang akan masuk ke jaringan tubuh) adalah steril. Untuk alat suntik kosong steril, masukkan media atau pengencer steril ke dalam alat suntik melalui jarum yang disertakan, atau jika tidak disertakan melalui jarum steril yang dipasang untuk tujuan pengujian dan pindahkan isi dengan cepat ke dalam media yang sesuai.

Jumlah untuk bahan cair				
Volume minimum tiap media				
Isi wadah (ml)	Volume minimum diambil dari tiap wadah untuk tiap media	Digunakan untuk inokulasi langsung volume yang diambil tiap wadah (ml)	Digunakan untuk membran atau setengah bagian membran yang mewakili volume total dari wadah yang sesuai (ml)	Jumlah wadah per media
Kurang dari 10	1 ml atau seluruh isi jika kurang 1 ml	15	100	20(40) jika volume tiap wadah tidak cukup untuk kedua medium
10 sampai kurang 50	5 ml	40	100	20

Lanjutan

Jumlah untuk bahan cair				
Volume minimum tiap media				
50 sampai kurang 100	10 ml	80	100	20
50 sampai kurang 100 dimaksudkan untuk pemberian i.v	Seluruh isi	-	100	10
100-500	Seluruh isi	-	100	10
Di atas 500	500 ml	-	100	10

PROSEDUR UJI MENGGUNAKAN 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.

Cairan yang Dapat Bercampur dengan Air

Secara aseptik pindahkan sejumlah volume tertentu yang dibutuhkan untuk kedua media seperti yang tertera pada tabel Jumlah untuk bahan cair dalam pemilihan spesimen uji dan masa inkubasi, langsung ke dalam satu atau dua corong penyaring membran terpisah atau ke dalam tabung penampung steril terpisah sebelum dipindahkan. Jika volume cairan dalam wadah kurang dari 50 ml atau 50 ml sampai kurang 100 ml dan tidak kurang dari 20 wadah diwakili satu membran, atau setengah bagian membran dipindahkan ke dalam tiap media. Jika volume cairan 50 ml sampai kurang dari 100 ml perwadah dan dimaksudkan untuk pemberian intravena, atau 100 ml sampai 500 ml, secara aseptik pindahkan seluruh isi tidak kurang dari 10 wadah melalui tiap penyaring dari dua rakitan penyaring atau tidak kurang dari 20 wadah jika hanya digunakan satu rakitan penyaring. Jika volume cairan lebih dari 500 ml, secara aseptik yang dipindahkan tidak kurang dari 500 ml dan tiap isi wadah tidak kurang dari 10 wadah melalui tiap penyaring dari dua rakitan penyaring atau isi tidak kurang dari 20 wadah jika hanya satu rakitan penyaring. Lewatkan segera tiap spesimen melalui penyaring dengan bantuan pompa vakum atau tekanan.

Jika cairan sangat kental dan tidak mudah disaring melalui 1 membran atau 2 membran maka diperlukan lebih dari dua rakitan penyaring. Dalam hal ini, setengah jumlah membran yang digunakan diinkubasi dalam masing-masing media, asalkan volume dan jumlah wadah per media yang disyaratkan dipenuhi. Jika produk bersifat bakteriostatik atau fungistatik, bilas membran 3 kali, tiap kali dengan 100 ml cairan A.

Secara aseptik pindahkan membran dari alat pemegang, potong membran menjadi setengah bagian (jika hanya digunakan satu), celupkan membran atau setengah bagian membran ke dalam medium SCDM dan inkubasi pada suhu 20⁰ hingga 25 °C selama tidak kurang dari 7 hari. Dengan cara yang sama, celupkan membran atau setengah bagian membran lainnya ke dalam 100 ml media FTM dan inkubasi pada 30 °C hingga 35 °C selama tidak kurang dari 7 hari.

Cairan yang Tidak Bercampur dengan Pembawa Air (kurang dari 100 ml perwadah)

Menggunakan isi tidak kurang dari 20 wadah (40 wadah jika masing-masing mengandung volume tidak mencukupi untuk kedua media), pindahkan volume yang diinginkan untuk kedua media, seperti yang tertera pada table. Jumlah untuk Bahan Cair dalam Pemilihan Spesimen Uji dan Masa Inkubasi, langsung dalam satu atau dua corong penyaring membran terpisah atau ke dalam tabung penampung steril terpisah sebelum dipindahkan. Diperlukan volume tidak kurang dari 20 wadah untuk satu membran atau setengah bagian membran yang dipindahkan ke dalam tiap media. Lewatkan segera tiap spesimen melalui penyaring dengan bantuan pompa vakum atau tekanan.

Jika bahan uji berupa cairan kental atau suspensi dan tidak sesuai untuk penyaringan cepat, secara aseptik tambahkan cairan pengencer secukupnya ke dalam kumpulan spesimen yang akan disaring untuk menambah kecepatan aliran.

Jika produk yang bersifat bakteriostatik atau fungistatik atau yang mengandung pengawet, bilas membran satu sampai tiga kali, tiap kali dengan 100 ml cairan A. Jika bahan uji mengandung lesitin atau minyak, gunakan cairan D sebagai pengganti cairan

A. Setelah penyaringan dan pencucian, perlakukan membran seperti yang tertera pada cairan yang dapat bercampur dengan pembawa air.

Zat Padat yang Dapat Disaring

Amati lebih kurang 6 g produk dalam bentuk padat kering (atau sejumlah larutan atau suspensi produk, yang dibuat dengan menambahkan pengencer steril ke dalam wadah, sebanding dengan 6 g bahan padat), atau tidak kurang dari 300 mg tiap wadah yang diuji, atau seluruh isi wadah jika isi tiap wadah kurang dari 300 mg bahan padat kecuali dinyatakan lain pada monografi jumlah wadah sama seperti yang tertera pada cairan yang dapat bercampur dengan pembawa air.

Secara aseptik masukkan spesimen ke dalam tabung berisi 200 ml cairan A dan aduk hingga larut. Jika spesimen tidak larut sempurna, gunakan 400 ml cairan A, atau secara aseptik bagi spesimen dalam 2 bagian dan uji tiap bagian dengan 200 ml cairan A. Pindahkan larutan ke dalam satu atau dua corong penyaring membran, dan segera saring dengan bantuan pompa vakum atau tekanan. Jika contoh uji bersifat bakteriostatik atau fungistatik, bilas membran 3 kali, tiap kali dengan 100 ml cairan A. setelah selesai penyaringan dan pembilasan, perlakukan membran seperti yang tertera pada cairan yang dapat bercampur dengan pembawa air.

Salep dan Minyak yang Larut dalam Isopropil Miristat

Larutkan tidak kurang dari 100 mg dari tiap isi wadah, tidak kurang dari 20 wadah (40 wadah jika masing-masing mengandung volume tidak mencukupi untuk kedua media) dalam tidak kurang dari 100 ml isopropil miristat dengan pH ekstrak air tidak kurang

dari 6,5 seperti yang tertera pada spesifikasi pereaksi dalam pereaksi, indikator dan larutan yang lebih dulu telah disterilkan dengan penyaringan melalui penyaring membran 0,22 μm . Goyang labu untuk mendapatkan permukaan bahan yang lebar terhadap pelarut. Saring segera salep yang telah dilarutkan. Secara aseptik pindahkan campuran ke dalam 1 corong atau 2 corong penyaring dengan bantuan pompa vakum atau tekanan. Jaga seluruh penyaring membran ditutupi cairan untuk mendapatkan efisiensi maksimum penyaring.

Zat Padat yang Tidak Dapat Disaring

Uji sterilitas untuk bahan ini dengan cara penyaringan membran tidak dianjurkan, kecuali jika dapat ditunjukkan bahwa tidak terjadi penyumbatan pada filter. Lakukan seperti yang tertera pada zat padat pada prosedur uji inokulasi langsung ke dalam media uji.

Alat Kesehatan

Alat yang mempunyai saluran kecil steril dapat diuji sterilitas dengan teknik penyaringan membran sebagai berikut :

Secara aseptik alirkan sejumlah volume tertentu cairan D melalui tiap lumen tidak kurang dari 20 alat hingga diperoleh tidak kurang dari 100 ml dari tiap alat. Kumpulkan cairan dalam wadah aseptik dan saring seluruh volume melalui penyaring membran seperti yang tertera pada cairan yang dapat bercampur dengan pembawa air.

Jika volume alat besar, dan ukuran lot kecil, lakukan uji sejumlah unit yang sesuai seperti yang tertera pada kasus serupa dalam alat kesehatan, pada prosedur uji inokulasi langsung ke dalam media uji.

MEDIA

I. Media Tioglikolat Cair

L-sistin P	0,5 g
Natrium klorida P	2,5 g
Glukosa ($C_6H_{12}O_6$)	5,5 g
Agar P, granul (kadar air tidak Lebih 15%)	0,75 g
Ekstrak ragi P (larut dalam air)	5,0 g
Digesti pankreas kasein P	15,0 g
Na tioglikolat P, atau	0,5 ml
Asam tioglikolat P	0,3 ml
Larutkan Na resazurin P (1) dalam 100 ml) dibuat segar	1,0 ml
Air	1000 ml
pH setelah disterilisasi $7,1 \pm 0,2$	

Tempatkan media dalam tabung yang sesuai yang memberikan perbandingan permukaan dengan ke dalam medium sedemikian rupa hingga tidak lebih dari setengah bagian atas media yang mengalami perubahan warna. Sebagai indikasi masuknya oksigen pada akhir masa inkubasi. Sterilisasi dalam autoklaf. Jika lebih dari sepertiga bagian atas warna merah muda, media dapat diperbaiki satu kali dengan pemanasan di atas tangas air atau dalam uap yang mengalir bebas hingga warna merah memuai. Media siap digunakan jika tidak lebih dari sepersepuluh bagian atas media berwarna merah muda hilang. Media siap digunakan jika tidak lebih dari sepersepuluh bagian atas media berwarna merah. Gunakan media tioglikolat cair untuk inkubasi dalam kondisi aerob.

II. Media Tioglikolat Alternatif

(untuk alat yang mempunyai lumen kecil)

L-sistin P	0,5 g
Natrium klorida P	2,5 g
Glukosa (C ₆ H ₁₂ O ₆)	5,5 g
Ekstrak ragi P (larut dalam air)	5,0 g
Digesti pankreas kasein P	15,0 g
Na tioglikolat P, atau	0,5 ml
Asam tioglikolat P	0,3 ml
Air	1000 ml

pH setelah disterilisasi 7,1 \pm 0,2

Panaskan semua bahan dalam wadah yang sesuai hingga larut. Campur dan jika perlu, atur pH larutan hingga setelah sterilisasi 7,1 \pm 0,2 menggunakan NaOH 1 N. Saring jika perlu, tempatkan dalam tabung yang sesuai dan sterilisasi dengan uap air. Media dibuat segar atau dipanaskan di atas tangas uap dan dinginkan pada saat akan digunakan.

III. Soybean-Casein Digest Medium

Digesti pankreas kasein P	17,0 g
Digesti papaik tepung kedelai	3,0 g
Glukosa (C ₆ H ₁₂ O ₆)	2,5 g
Natrium klorida P	5,0 g
Kalium fosfat dibasa P	2,5 g
Air	1000 ml

pH setelah disterilisasi 7,3 \pm 0,2

Larutkan semua bahan padat dalam air, hangatkan hingga larut. Dinginkan larutan hingga suhu kamar, dan jika perlu atur pH larutan hingga setelah sterilisasi $7,3 \pm 0,2$ menggunakan NaOH 1 N. Saring jika perlu, dan bagikan dalam tabung yang sesuai. Sterilisasi dengan uap air.

Gunakan medium ini untuk inkubasi aerob.

B. 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 2° hingga 25°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.

C. 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.

D. Penafsiran Hasil Uji Sterilitas

Tahap 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.

Tahap Kedua

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.

E. 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.

.....

DAFTAR PUSTAKA

1. Ditjen POM, (1979), *Farmakope Indonesia*, Edisi III, Depkes RI, Jakarta.
2. Ditjen POM, (1995), *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Depkes RI, Jakarta.
3. Gennaro, A.R., (1998), *Remington's Pharmaceutical Science*, 18th Edition, Marck Publishing Co, Easton.
4. Lachman, L, et all, (1986), *The Theory and Practise of Industrial Pharmacy*, Third Edition, Lea and Febiger, Philadelphia.
5. Turco, S.,dkk., (1970), *Sterile Dosage Forms*, Lea and Febiger, Philadelphia.
6. Groves,M.J., (1989), *Parenteral Technology Manual*, Second Edition, Interpharm Press.

RUTE PEMBERIAN INJEKSI

Injeksi parenteral adalah salah satu yang disuntikkan di bawah satu atau lebih lapisan kulit atau membran mukosa ke dalam daerah khusus dari tubuh. Jenis-jenis rute pemberian injeksi adalah :

1. Intradermal atau injeksi intrakutan

Untuk diagnosa atau test penyakit tertentu, seperti diphtheria (shick test), tuberculosis (Old Tuberculin, Derivat Protein Tuberculin Murni).

2. Injeksi Subkutan atau Hipodermik

Obat-obat vasokonstriksi seperti adrenalin dapat ditambahkan untuk efek lokal, seperti anestesi lokal.

3. Injeksi Intramuskular

Larutan berair dan berminyak dan juga bentuk suspensi diberikan melalui rute intramuscular.

4. Intravena

Larutan berair, tetapi kadang-kadang emulsi minyak dalam air, (seperti Phytomenadion Injection, BP). Volume besar 500 ml atau lebih diberikan dalam bentuk infus i.v untuk mengganti cairan darah yang hilang akibat shok, luka, operasi pembedahan, atau cairan tubuh hilang oleh diarrhoeia, seperti pada kolera.

5. Injeksi Intra-arterial

Digunakan ketika aksi segera diinginkan pada daerah perifer.

6. Injeksi Intrakardial

Diinjeksikan secara langsung pada otot jantung atau ventrikel untuk pengobatan darurat, bebas bahan partikulat.

7. Injeksi Intratekal atau Subarachnoid

Digunakan untuk anestesi spinal. Tidak mengandung bakterisida.

8. Injeksi Intracisternal

Untuk pemberian antibiotik.

9. Injeksi Peridural

Injeksi peridural dapat dibuat dalam daerah torax, lumbar dan sakral.

A. Keuntungan Injeksi

1. Respon fisiologis yang cepat dapat dicapai segera bila diperlukan, yang menjadi pertimbangan utama dalam kondisi klinik seperti gagal jantung, asma, shok.
2. Terapi parenteral diperlukan untuk obat-obat yang tidak efektif secara oral atau yang dapat dirusak oleh saluran pencernaan, seperti insulin, hormon dan antibiotik.

3. Obat-obat untuk pasien yang tidak kooperatif, mual atau tidak sadar harus diberikan secara injeksi.
4. Bila memungkinkan, terapi parenteral memberikan kontrol obat dari ahli karena pasien harus kembali untuk pengobatan selanjutnya. Juga dalam beberapa kasus, pasien tidak dapat menerima obat secara oral.
5. Penggunaan parenteral dapat menghasilkan efek lokal untuk obat bila diinginkan seperti pada gigi dan anestesi.
6. Dalam kasus dimana diinginkan aksi obat yang diperpanjang, bentuk parenteral tersedia, termasuk injeksi steroid periode panjang secara intra-artikular dan penggunaan penisilin periode panjang secara i.m.
7. Terapi parenteral dapat memperbaiki kerusakan serius pada keseimbangan cairan dan elektrolit.
8. Bila makanan tidak dapat diberikan melalui mulut, nutrisi total diharapkan dapat dipenuhi melalui rute parenteral.

B. Kerugian Injeksi

1. Bentuk sediaan harus diberikan oleh orang yang terlatih dan membutuhkan waktu yang lebih lama dibandingkan dengan pemberian rute lain.
2. Pada pemberian parenteral dibutuhkan ketelitian yang cukup untuk pengerjaan secara aseptik dari beberapa rasa sakit tidak dapat dihindari.
3. Obat yang diberikan secara parenteral menjadi sulit untuk mengembalikan efek fisiologisnya.
4. Pada pemberian dan pengemasan, bentuk sediaan parenteral lebih mahal dibandingkan metode rute yang lain.

5. Dalam beberapa kasus, dokter dan perawat dibutuhkan untuk mengatur dosis.
6. Reaksi sensitivitas lebih sering terjadi pada parenteral daripada bentuk sediaan lain.

Parenteral Volume Kecil

a. Intradermal

Istilah intradermal (ID) berasal dari kata “intra” yang berarti lipis dan “dermis” yang berarti sensitif, lapisan pembuluh darah dalam kulit. Ketika sisi anatominya mempunyai derajat pembuluh darah tinggi, pembuluh darah betul-betul kecil. Makanya penyerapan dari injeksi disini lambat dan dibatasi dengan efek sistemik yang dapat dibandingkan karena absorpsinya terbatas, maka penggunaannya biasa untuk aksi lokal dalam kulit untuk obat yang sensitif atau untuk menentukan sensitivitas terhadap mikroorganisme.

b. Intramuskular

Istilah intramuskular (IM) digunakan untuk injeksi ke dalam obat. Rute intramuskular menyiapkan kecepatan aksi onset sedikit lebih normal daripada rute intravena, tetapi lebih besar daripada rute subkutan.

c. Intravena

Istilah intravena (IV) berarti injeksi ke dalam vena. Ketika tidak ada absorpsi, puncak konsentrasi dalam darah terjadi dengan segera, dan efek yang diinginkan dari obat diperoleh hampir sekejap.

d. Subkutan

Subkutan (SC) atau injeksi hipodermik diberikan di bawah kulit. Parenteral diberikan dengan rute ini mempunyai

perbandingan aksi onset lambat dengan absorpsi sedikit daripada yang diberikan dengan IV atau IM.

e. Rute Injeksi Lain

Selain empat rute parenteral primer, beberapa rute juga digunakan untuk aksi khusus, kadang-kadang untuk aksi lokal daripada efek sistemik.

- Rute intra-arterial; disuntikkan langsung ke dalam arteri, digunakan untuk rute intravena ketika aksi segera diinginkan dalam daerah perifer tubuh.
- Intracerebral; injeksi ke dalam serebrum, digunakan khusus untuk aksi lokal sebagaimana penggunaan fenol dalam pengobatan trigeminal neuralgia.
- Intraspinal; injeksi ke dalam kanal spinal menghasilkan konsentrasi tinggi dari obat dalam daerah lokal. Untuk pengobatan penyakit neoplastik seperti leukemia.
- Intrakutan (i.c) : Injeksi yang dimasukkan secara langsung ke dalam epidermis dibawah stratum corneum. Rute ini digunakan untuk memberi volume kecil (0,1-0,5 ml) bahan-bahan diagnostik atau vaksin.
- Intratekal

Larutan yang digunakan untuk menginduksi spinal atau anestesi lumbar oleh larutan injeksi ke dalam ruang subarachnoid. Cairan serebrospinal biasanya diam pada mulanya untuk mencegah peningkatan volume cairan dan pengaruh tekanan dalam serabut saraf spinal. Volume 1-2 ml biasa digunakan. Berat jenis dari larutan dapat diatur untuk membuat anestesi untuk bergerak atau turun dalam kanal spinal, sesuai keadaan tubuh pasien.

- **Intra-artikular**
Injeksi yang digunakan untuk memasukkan bahan-bahan seperti obat antiinflamasi secara langsung ke dalam sendi yang rusak atau teriritasi.
- **Intrakardial**
Secara langsung ke dalam jantung, merupakan suatu rute yang mana digunakan untuk menginjeksi ke dalam aliran darah volume besar dari larutan hipertonik atau larutan teriritasi seperti dekstrosa 70%. Proses ini membutuhkan bantuan kateter. Kateterisasi meliputi proses pembedahan dan secara umum hanya dilakukan dalam unit-unit tertentu dari rumah sakit yang lebih besar.
- **Intraperitoneal (i.p)**
Merupakan rute yang digunakan untuk pemberian berupa vaksin rabies. Rute ini juga digunakan untuk pemberian larutan dialisis ginjal.
- **Intrasisternal dan Peridural**
Injeksi ke dalam sisterna intracranial dan durameter pada urat spinal. Keduanya merupakan cara yang sulit dilakukan, dengan keadaan kritis untuk injeksi.

Parenteral Volume Besar

Untuk pemberian larutan volume besar, hanya rute intravena dan subkutan yang biasa digunakan.

a. Intravena

Keuntungan rute ini adalah (1) jenis-jenis cairan yang disuntikkan lebih banyak dan bahkan bahan tambahan banyak digunakan IV daripada melalui SC, (2) cairan volume besar dapat disuntikkan relatif lebih cepat; (3)

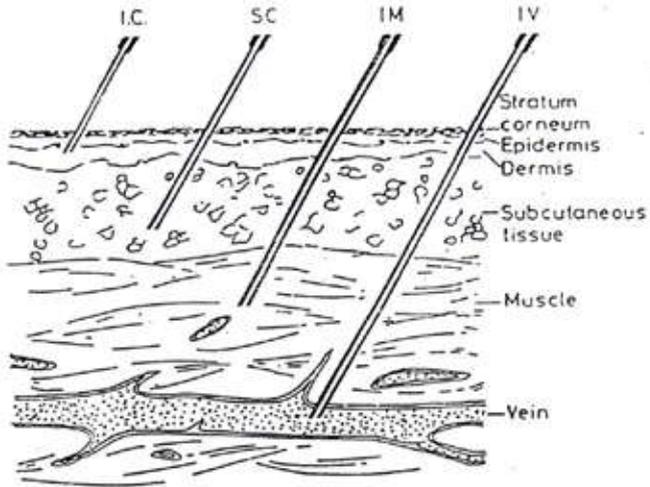
efek sistemik dapat segera dicapai; (4) level darah dari obat yang terus-menerus disiapkan, dan (5) kebangkitan secara langsung untuk membuka vena untuk pemberian obat rutin dan menggunakan dalam situasi darurat disiapkan.

Kerugiannya adalah meliputi: (1) gangguan kardiovaskuler dan pulmonar dari peningkatan volume cairan dalam sistem sirkulasi mengikuti pemberian cepat volume cairan dalam jumlah besar; (2) perkembangan potensial trombophlebitis; (3) kemungkinan infeksi lokal atau sistemik dari kontaminasi larutan atau teknik injeksi septik, dan (4) pembatasan cairan berair.

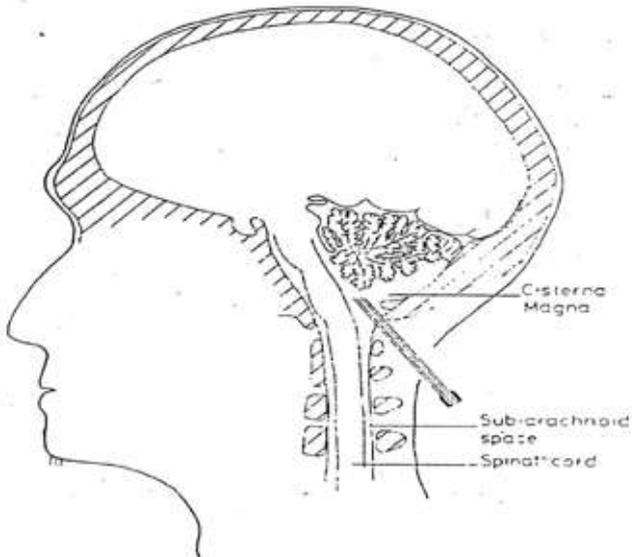
b. Subkutan

Penyuntikan subkutan (hipodermolisis) menyiapkan sebuah alternatif ketika rute intravena tidak dapat digunakan. Cairan volume besar secara relatif dapat digunakan tetapi injeksi harus diberikan secara lambat. Dibandingkan dengan rute intravena, absorpsinya lebih lambat, lebih nyeri dan tidak menyenangkan, jenis cairan yang digunakan lebih kecil (biasanya dibatasi untuk larutan isotonis) dan lebih terbatas zat tambahannya.

Injeksi yang dimasukkan ke dalam jaringan lunak tepat di bawah permukaan kulit karena ketersediaan ruangan dalam jaringan terbatas, volume injeksi tidak lebih dari 1 ml. Perhatian diinginkan untuk membuat formulasi yang berhubungan dengan kondisi pH dan tonisitas.

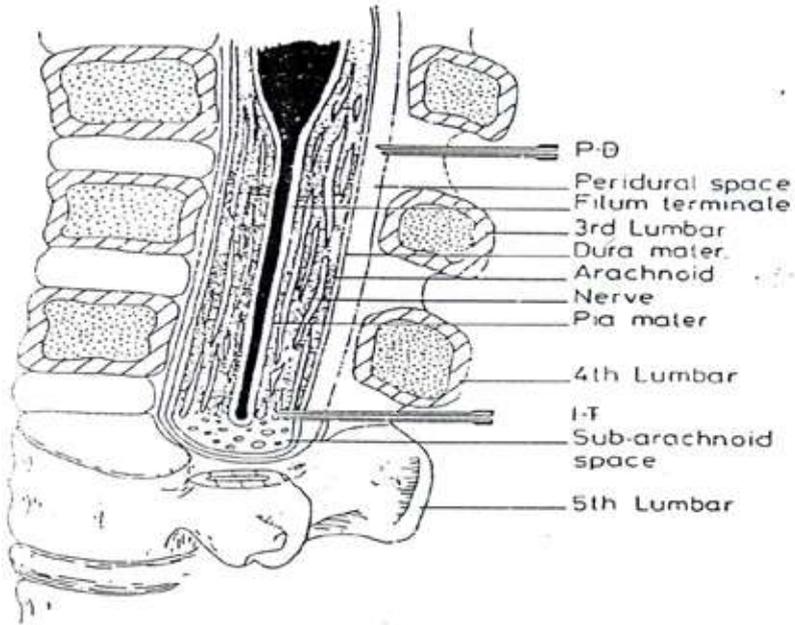


Gambar 3.1 Rute Injeksi ke dalam dan menembus kulit (IC (Intrakutan/ Intradermal digunakan untuk larutan diagnostik), SC (SubCutan), IM (Intramuscular), IV (Intravena)



Gambar 3.2 Rute injeksi intrathecal ke dalam subarachnoid, di sekitar spiral cord

PD = Peridural, IT = Intrathecal



Gambar 3.3 Rute Intracisternal

1. Hiperdermoklisis

Deskripsi : kegunaan rute pemakaian subkutan untuk infus larutan volume besar ke dalam jaringan subkutan, disebut hipodermoklisis.

Indikasi : Meskipun jarang digunakan sekarang, pemakaian cairan secara hiperdermoklisis dapat diindikasikan jika kecepatan absorpsi lambat diinginkan atau jika tidak ada vena yang cocok (misal untuk bayi atau lanjut usia). Cairan seperti Ringer Laktat; dekrosa 2,5% dalam 0,45% larutan garam, dan garam normal dapat diinjeksikan untuk mempertahankan atau pemeliharaan keseimbangan cairan dan elektrolit.

Perhatian : Injeksi harus diberikan perlahan-lahan untuk mencegah pembengkakan jaringan. Larutan hipertonis, cairan bebas elektrolit, asam amino, emulsi lemak, dan lainnya berbeda dari pH tubuh secara signifikan tidak digunakan. Infeksi lokal adalah umum dan mungkin menjadi masalah. Bila larutan nonelektrolit hipertonik disuntikkan, sejumlah besar cairan dapat dibawa dari kompartemen vaskuler, menghasilkan penurunan volume plasma dan syok.

2. Intra-arterial

Dekripsi : Injeksi atau infus ke dalam arteri yang membawa langsung pada organ target.

Indikasi : Rute intra-arterial digunakan umumnya untuk tujuan diagnosis seperti menginjeksikan bahan-bahan radiopak untuk studi roentgenografik dari cadangan vaskuler pada berbagai organ atau jaringan (seperti koroner, serebral, pulmonari, renal, enterik, atau arteri perifer). Hampir semua arteri dicapai dengan kateterisasi arterial.

Penggunaan rute intra-arterial untuk tujuan pengobatan adalah jarang dan terbatas pada umumnya untuk kemoterapi organ tertentu, seperti mengobati kanker lokal tertentu (seperti melanoma malignan pada ekstremitas bawah), dimana perfusi regional dengan konsentrasi tinggi dari obat toksik (yang bila diberikan secara i.v dapat dihubungkan dengan reaksi sistemik) yang dapat tercapai.

Perhatian: Rute ini sangat berbahaya karena produk-produk yang menggunakan rute ini tidak diencerkan secukupnya ataupun disaring untuk paru-paru, hati, ginjal sebelum kontak dengan jaringan perifer atau organ vital yang terlindung oleh arteri. Produk yang terkontaminasi dengan mikroorganisme

endotoksin dan atau bahan partikulat dapat menyebabkan komplikasi serius atau reaksi, seperti infeksi (baik intra-arterial atau ekstra-arterial) atau tromboembolisme arteri atau vasospasme, yang dapat menyebabkan iskemia, infarksi, atau gangren pada jaringan atau organ. Sebagai tambahan, bila teknik pemasukannya salah, kerusakan pada intima arteri dan dinding pembuluh dapat terjadi, sehingga ekstravasi pendarahan serius ataupun aneurisme disserting dapat terjadi. Jika udara diinfuskan dengan tidak sengaja, embolisme udara dengan akibat iskemia dan atau infarksi jaringan dapat terjadi, dan keadaan yang biasanya tidak muncul apabila sejumlah kecil udara diinfuskan ke dalam sistem vena.

3. Intralesional

Deskripsi: Injeksi bahan obat langsung ke dalam atau di sekitar luka, biasanya pada atau dalam kulit atau jaringan lembut, untuk mencapai efek terapetik.

Indikasi : Injeksi bahan-bahan obat ke dalam atau sekitar luka umumnya telah berguna jika diinginkan untuk menetralkan berbagai toksin seperti tetanus dimana injeksi antitoksin ke dalam atau sekitar luka telah digunakan. Terapi serupa ditemukan tidak berguna pada rabies, dimana diinjeksikan langsung ke dalam atau di sekitar tempat gigitan. Dermatologis umumnya menggunakan rute ini untuk mengobati psoriasis, lichen simpleks, sarkoid, lichen planus hipertropikus, herpes zoster (dan post-zoster neuralgia) dan jerawat sistik atau nedulus, dengan steroid lokal. Keloid juga telah sering ditangani dengan injeksi lokal seperti ini, tetapi biasanya dengan steroid berdosisi tinggi.

Perhatian : Komplikasi yang paling sering terjadi yaitu infeksi, biasanya dari organisme yang baru masuk pada nasokamial.

Meskipun mengalami kesulitan, tergantung pada tipe luka yang diinjeksikan, lingkungan steril harus disiapkan sebelum diinjeksikan. Dengan penyakit infeksi, penyebaran lokal dari proses yang diobati dapat terjadi.

4. Intraokuler

Deskripsi : Ada 4 tipe injeksi intraokuler yang digunakan :

- a. Chamber arterior: injeksi atau irigasi langsung ke dalam chamber anterior mata.
- b. Intravitreal : injeksi langsung ke dalam lubang vitreous pada mata.
- c. Retrobulbar : injeksi di sekitar (bukan ke dalam) bagian posterior bulat.
- d. Subkonjungtiva : meskipun termasuk di bawah intraokuler, injeksi subkonjungtiva (dan retrobulbar) bukanlah injeksi intraokuler. Injeksi semacam ini diberikan di bawah konjungtiva, sehingga obat-obat berdifusi melalui limbus dan sklera ke dalam mata.

Indikasi : Setiap rute digunakan untuk pengobatan infeksi dan inflamasi yang tidak diobati secara efektif oleh pengobatan secara topikal atau sistemik, untuk anestesi globe (retrobulbar) dan untuk dilatasi pupil dengan sikloplegik dan midriatik.

Injeksi intraokuler seringkali dilengkapi oleh infus intravena obat terapeutik. Pemilihan tipe injeksi intraokuler tergantung pada penyakit yang ada dan lokasi yang tepat pada penyakit tersebut pada mata.

Perhatian : Perhatian ekstra dan teknik tepat diinginkan untuk meminimalkan atau mencegah kerusakan pada mata, terutama pada endotelium kornea. Komplikasi yang dapat timbul

tergantung pada seleksi rute, adalah kerusakan saraf mata, pendarahan, pelepasan retina, nekrosis retina, katarak dan injeksi obat langsung ke dalam sirkulasi dengan efek sistemik. Infeksi selalu berbahaya dan harus sedapat mungkin dicegah, sebab infeksi dapat menyebabkan kerusakan pada mata yang cepat dan atau kebutaan. Volume larutan yang dapat diinjeksikan ke dalam mata biasanya terbatas, umumnya tidak lebih dari 0,1-0,2 ml. Oleh karena itu, dibutuhkan pengetahuan yang baik tentang anatomi dan fungsi mata maka ahli mata yang dapat melakukannya. _

5. Intrapleural

Deskripsi : Biasanya diinjeksikan tunggal ke dalam lubang pleura. Seringkali, pipa tidak permanent dimasukkan ke dada melalui pembedahan, rute ini dapat digunakan untuk tujuan irigasi atau untuk injeksi obat berulang.

Indikasi : Seringkali, infeksi atau keganasan meliputi lubang pleura, umumnya bila proses penyakit adalah kerusakan fungsi pernafasan, maka digunakan rute ini. Enzim (seperti streptokinase dan streptodornase) dapat diinjeksikan pada empyemas cairan tebal yang tidak dapat dihilangkan oleh absorpsi atau reabsorpsi secara alamiah. Bila bagian kiri tidak terobati, empyemas dapat menyebabkan fibrosis, adhesi, penebalan pleura dan restriksi pernapasan. Disamping itu juga penyebaran karsinoma atau mesothelomas pleura dapat diobati dengan injeksi intrapleural lokal dan bahan-bahan antitumor atau sclerosis, terutama bila infus berulang dapat menjadi masalah.

Perhatian : Komplikasi yang paling sering disebabkan oleh infeksi intrapleural adalah pneumothorax (kolaps paru-paru), pendarahan intrapleural dan atau infeksi superimposed. Hal yang

terakhir lebih sering terjadi saat kateter berada di dalam dada untuk periode waktu yang panjang. _

6. Intrauterin

Deskripsi : Diinjeksikan atau diinfuskan melalui jarum yang dimasukkan secara perkutan ke dalam rahim yang hamil.

Indikasi : Injeksi atau infus bahan-bahan tertentu seperti garam 20%, prostaglandin E atau urea ke dalam rahim yang hamil digunakan setelah 16 minggu kehamilan untuk menginduksi kerja dalam aborsi medik atau membawa fetus yang masih hidup. Meskipun kebanyakan aborsi dilakukan menggunakan teknik operasi, maka di tangan ahli yang kurang berpengalaman, aborsi medik melalui injeksi intrauterin ini berguna. Sebagai tambahan, bahan-bahan yang berbeda untuk studi roentgenografik dapat diinjeksikan untuk studi anomaly kongental yang potensial.

Perhatian : Infeksi (amnionitis dan myometritis) adalah komplikasi yang paling umum terjadi. Bila garam 20% tidak diinginkan untuk diinfuskan secara IV pada pasien, kematian dapat terjadi. Untungnya hal ini jarang terjadi. Seringkali, sindrom koagulopati intravaskular terhambur dapat terjadi, yang diakibatkan oleh semua masalah yang disebabkan rute ini. Kemungkinan di tangan orang yang tidak berpengalaman, pembengkakan rahim atau saluran kemih dapat terjadi.

7. Intraventrikuler

Deskripsi : Diinjeksikan langsung ke dalam ventrikel lateral otak.

Indikasi : Rute ini utamanya digunakan selama pengobatan infeksi (seperti meningitis bakteri atau fungi dan atau

ventrikulitis) dan tumor (seperti infiltrasi leukemia dari meninges atau karsinomatosa) melibatkan membran dan cairan serebrospinal yang meliputi SSP. Rute ini digunakan terutama dalam situasi dimana obat-obat yang digunakan berdifusi dengan buruk dari kompartemen vaskuler ke dalam ventrikel dan ruang subarachnoid dan atau dimana efek samping sistemik dari bahan partikulat diinginkan (seperti dalam pengobatan meninges dengan amfoterisin β atau dalam terapi infiltrasi leukemia dengan methotexate).

Perhatian : Oleh karena itu, cairan serebrospinal adalah organ yang kritis sebagai otak dan cordspinal dan arena salah satu fungsinya dipercaya untuk menjaga atau melindungi cairan dari organ ini. Pemisahan cairan atau membran termasuk deleterius dan mungkin mati yang disebabkan adanya bahan asing, kimia, dan biologis, jika diinjeksikan ke sistem dapat mengurangi inflamasi.

.....

DAFTAR PUSTAKA

1. Parrot, L.E., (1971), *Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics*, Burgess Publishing Co, USA.
2. Jenkins, G.L., (1969), *Scoville's: The Art of Compounding*, Burgess Publishing Co, USA.
3. Ganiswara, S.B., (1995), *Farmakologi dan Terapi*, Edisi IV, Bagian Farmakologi FKUI, Jakarta.
4. Lachman, L, et all, (1986), *The Theory and Practise of Industrial Pharmacy*, Third Edition, Lea and Febiger, Philadelphia.

5. Turco, S., dkk., (1970), *Sterile Dosage Forms*, Lea and Febiger, Philadelphia.
6. Groves, M.J., (1989), *Parenteral Technology Manual*, Second Edition, Interpharm Press.

BAB 4

PIROGEN

Pirogen atau endotoksin adalah fragmen utama dari dinding sel bakteri yang menyebabkan reaksi fibril ketika disuntikkan. Karena teknologi untuk pendeteksian telah dicapai pada tingkat sensitivitas yang baik, kehadiran dari bakteri pada beberapa bagian pada proses pembuatan dapat segera diketahui, meskipun produk tersebut mungkin steril. Pirogen umumnya larut dalam air tetapi melekat kuat pada permukaan hidrofobik seperti gelas. Mereka menahan aktifitas pirogeniknya setelah setelah pemanasan bahan untuk membunuh sel bakteri induk. Untuk alasan ini depirogenasi seluruh permukaan berhubungan dengan produk adalah bagian yang penting dalam proses produksi.

Pengertian lain dari Pirogen (bakteri endotoksin) adalah produk metabolit dari pertumbuhan mikroorganisme yang larut air, bahan panas, yang menimbulkan demam ketika diinjeksikan secara i.v pirogen tidak dapat dihancurkan melalui sterilisasi uap dan filtrasi.

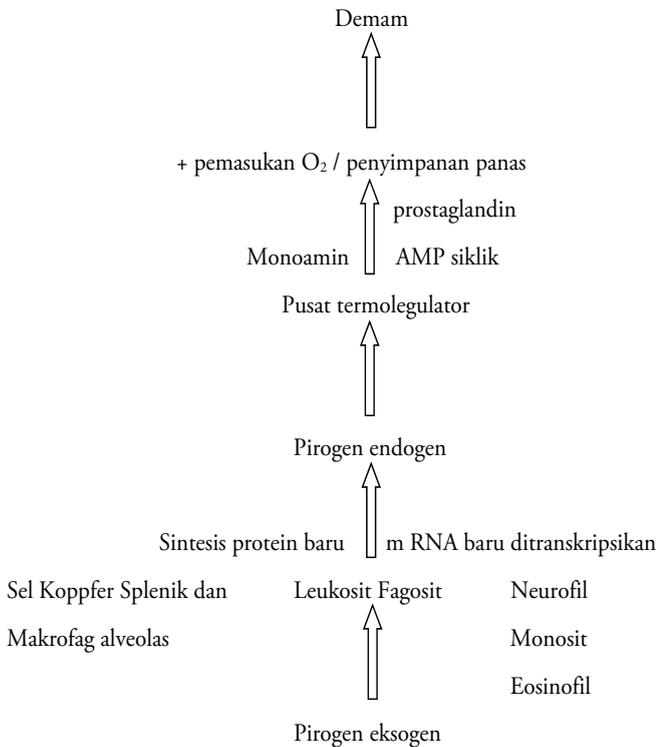
PEMBAGIAN PIROGEN

Pirogen dibagi kedalam dua kelas. Pirogen eksogen yaitu terdapat di luar tubuh dan menginduksi kenaikan suhu ketika diinjeksikan

pada manusia dan hewan. Kelompok umum dari pirogen eksogen yaitu yaitu mikroba, mikrofungi dan virus, juga pirogen non mikrobial seperti beberapa obat steroid, fraksi plasma dan bahan tambahan suntik muramil dipeptida.

Pirogen endogen dihasilkan secara internal dimana sel inang pada respon stimulus dari berbagai pirogen eksogen. Inilah mediator utama dari demam dan didiskusikan pada bagian ini.

Mekanisme demam



Virus, bakteri, fungi, produk-produk bakteri, endotoksin elrocholanolene, Kompleks Ag-Ab, polinukleotida antigen (melalui limfoken dan limfosit Yang di pekakan)

Sumber-sumber pirogen

Pirogen dapat masuk kedalam sediaan melalui beberapa cara berupa mikroorganisme hidup atau mati. Mungkin sumber potensial terbesar dari berbagai kontaminasi adalah air yang digunakan dalam proses. Walaupun destilasi yang tepat akan menyediakan air bebas pirogen, kondisi penyimpanan harus tidak dapat dimasuki oleh mikroorganisme dan pertumbuhannya dicegah. Sumber potensial yang lain dari kontaminasi adalah perlengkapan. Bahan-bahan pirogen melekat kuat pada gelas dan permukaan lain. Residu larutan dalam peralatan yang digunakan sering menjadi media kultur bakteri dengan kontaminasi pirogenik. Walaupun peralatan yang sudah dicuci dibiarkan basah dan dibiarkan diudara dapat mengandung nutrisi yang nyata untuk pertumbuhan mikroorganisme karena pengeringan tidak menghancurkan pirogen, pirogen dapat tinggal dalam peralatan dalam jangka panjang. Pencucian akan mengurangi kontaminasi dan pemanasan kering akan mencegah kontaminasi peralatan yang cocok untuk digunakan. Bahan terlarut dapat menjadi sumber pirogen. Bahan terlarut dapat mengkristal atau mengendap dari larutan berair yang mengandung kontaminasi pirogenik. Pada proses ini, pirogen dapat dihalangi melalui lapisan partikel. Dalam beberapa kasus, bahan terlarut dapat dimurnikan dengan rekristalisasi dan pencucian pengendapan atau cara lain untuk penghilangan pirogen.

Kebanyakan sumber utama dari pirogen adalah air yang digunakan untuk membuat larutan. Walaupun air itu sendiri medium kultur yang buruk, kontaminasi dapat terjadi melalui mikroorganisme yang datang dari udara dan debu. Seperti yang telah didiskusikan diatas, inilah alasan satu-satunya digunakan dalam sediaan adalah air untuk injeksi. Jika destilasi digunakan

untuk menyiapkan air untuk injeksi, masih perlu dirancang dan digunakan dengan lebih baik. Pirogen dipindahkan dari air dengan destilasi, pirogen tidak menguap. Destilasi bebas pirogen dikumpulkan dalam wadah steril dan bebas pirogen. Jika wadah tidak bebas pirogen, pirogen dalam wadah akan dilarutkan dalam air, hal ini yang menyebabkan pirogenik. Jika wadah tidak steril, mikroorganisme dapat tumbuh dan memproduksi pirogen, menghasilkan larutan pirogenik. API, ketika dikumpulkan dalam wadah bebas pirogen dan steril, harus digunakan kurang dari 24 jam untuk sediaan produk parenteral yang disterilkan pada periode ini. Jika air untuk injeksi disimpan untuk waktu yang lebih panjang, air untuk injeksi dapat disimpan dalam wadah bebas pirogen dan steril pada suhu 5° atau 30°, suhu dimana mikroorganisme tidak akan tumbuh, kemungkinan menghilangkan pirogen. Pilihan lain adalah sterilisasi air untuk injeksi, dengan demikian mempertahankan stabilitas sampai waktu penggunaan.

Cara mencegah pirogen

Ada beberapa langkah yang dapat diambil untuk mencegah pemasukan dan peningkatan pirogen dalam cairan parenteral. Hal paling penting adalah dengan tepat merancang dan pengoperasian penyulingan, yang sesuai untuk mencegah tetesan dari air mendidih kedalam destilat. Destilat harus dikumpulkan dalam wadah yang telah dibilas dengan air destilat murni. Perlakuan untuk menghilangkan tetesan-tetesan air yang terakumulasi yang dapat mengandung pirogen atau untuk menghilangkan bahan pirogenik yang dapat mengering dan melekat pada bagian dalam permukaan wadah. Air destilasi harus terlindung selama penggumpalan dan harus digunakan sesegera mungkin setelah didestilasi untuk mencegah bakteri yang mungkin ada. Larutan

seharusnya disaring, dikemas, disegel, dan disterilkan dengan secepat mungkin ada.

Pirogen dapat dihilangkan dari larutan dengan destilasi dan ini merupakan metode tertua untuk mendapatkan air bebas pirogen, dasar untuk menghasilkan larutan parenteral volume besar bebas pirogen dalam skala besar.

Ultrafiltrasi dibawah 100 KD efektif untuk menyaring endotoksin yang mempunyai bobot molekul kira-kira 20 KD tetapi kenyataannya secara luas untuk ukuran agerat paling kurang 1000 KD.

Osmosis yang berkebalikan yang efektif menghilangkan partikel di bawah 1 nm termasuk endotoksin.

Cara lain, charcoal aktif (arang aktif), serat asbestos dan polipropilen atau serat politef atau seluruh permukaan secara efektif mengabsorpsi pirogen utamanya dengan interaksi hidrofobik .

Pirogen dapat dihilangkan dengan adsorpsi pada penyaring asbestos aktif atau pada arang aktif. Kedua metode ini digunakan, khususnya bila diperkirakan bahwa bahan kimia terkontaminasi dengan pirogen.

Metode penyaring asbes aktif terdiri dari melewatkan larutan sediaan melalui penyaring asbes kompresi dari serum Seitz tipe no 3. Pirogen diabsorpsi pada permukaan dari asbes. Oleh karena itu, pirogen dihilangkan dari larutan. Juga telah ditunjukkan bahwa pirogen dapat dihilangkan dengan filtrasi melerwati alas penyaring yang lain.

Arang aktif juga menghilangkan pirogen dari larutan dengan adsorpsi, Larutan dikocok dengan 0,1 % arang aktif serbuk halus selama 5-10 menit. Arang dibiarkan mengendap dan cairan supernatan didekantasi atau arang dapat dihilangkan dengan

penyaringan kertas saring yang keras karena serbuk halus arang sulit dihilangkan dengan kertas saring. Hudson menyarankan sistem penyaringan menggunakan kombinasi pasir murni, kertas saring dan penyaring gelas sinter. Arang yang tergranulasi tidak efektif menghilangkan pirogen.

Untuk bahan organik, pirogen dapat dihancurkan dengan pemanasan tinggi oleh oksidasi atau pembakaran. Suhu tinggi yang sangat memuaskan adalah 250°C selama 30 sampai 45 menit atau 170°C sampai 180°C selama 3 sampai 4 jam. Meskipun cara ini efektif untuk pirogen yang mengkontaminasi gelas dan wadah besi, tetapi tidak baik untuk larutan. Pirogen dalam larutan dapat dihilangkan secara kimia dengan oksidasi menggunakan peroksida, asam dan alkali, tetapi bahan ini juga menghancurkan obat dan bahan kimia lain dalam larutan. Adsorpsi pirogen dalam larutan oleh asbestos dan arang juga telah dilaporkan efektif, tetapi obat dan bahan kimia lain dalam larutan juga dihilangkan sebagian atau seluruhnya. Untuk bahan yang mempunyai berat molekul yang relatif tinggi dibandingkan dengan obat dalam larutan, saringan sintetik baik untuk menghilangkan pirogen secara selektif dalam larutan. Pendekatan yang paling baik, adalah mencegah terjadinya reaksi pirogenik dengan membuat larutan parenteral dengan bahan kimia bebas pirogen. Aqua pro injeksi dan peralatan serta wadah harus bebas pirogen .

Depirogenasi dapat dicapai dalam 2 cara yaitu dengan inaktivasi atau penghilangan endotoksin. Inaktivasi dapat dicapai dengan detoksifikasi molekul lipopolisakarida menggunakan sejumlah bahan kimia yang memecah ikatan kimia yang labil atau memblok sisi yang diinginkan dari aktivitas pirogenik, sebagai alternatif molekul dapat dihancurkan seluruhnya menggunakan metode pembakaran.

DEPIROGENASI DENGAN INAKTIVASI ENDOTOKSIN

- Hidrolisis asam basa

Depirogenasi menggunakan hidrolisis asam dan alkali mengurangi atau menghilangkan aktivitas bakteri lipopolisakarida dengan deaktifasi lipid. Hidrolisis asam bereaksi pada ikatan asam keton yang labil untuk untuk memisahkan lipid dari molekul LPS utama. Karena KDO yang terlepas dan menyerang inti polisakarida yang bertindak sebagai cairan pembawa untuk lipid bagian dari molekul, lipid bebas tidak larut dalam sistem berair dan aktivitas pirogenya dikurangi atau dieliminasi. Hidrolisis asam dapat bertindak pada fraksi lipid, mengubah bentuk dari molekul dan mengikat sisi fungsional dengan cara yaitu menggunakan HCl 0,05 N selama 30 menit pada 100°C atau menggunakan asam asetat glasial 1,0% selama 2-3 jam pada 100°C.

- Oksidasi

Meskipun dari aksi H_2O_2 tidak diketahui, proses peroksidasi dari asam lemak hadir dalam bagian lipid dari LPS disarankan. Setelah dilakukan percobaan perlakuan yang paling efektif adalah pendidihan pada 0,1% H_2O_2 selama 2 jam. Pada perlakuan ini, larutan akhir juga bebas peroxide. Ketika 3% H_2O_2 ditambahkan kebagian yang sama dari medium pertumbuhan sel yang kemudian diinkubasi pada suhu kamar selama 24 jam dan didialisis, kemampuan endotoxin dengan H_2O_2 tergantung dari waktu, pada pH dan konsentrasi. Penggunaan sedikit 2,7% H_2O_2 pada 65°C selama 1 jam, telah diteliti bahwa kira-kira 90% penghancuran dapat dicapai selama 1 jam.

- Alkilasi

Sesuai penelitian dapat digunakan asetat anhidrat dan suksinat anhidrat. Mekanisme reduksi ini diperkirakan menjadi asetilasi dan suksinilasi. Selain yang terdapat penggunaan phthalic anhidrat, bahan pengalkilasi yang kuat menyebabkan 10000 kali pereduksian dari pirogenitas dan 1000 penurunan letalitas pada tikus. Alkilasi diperkirakan terjadi melalui bahan nukleofilik berikatan glukosamine dari lipid dan atau ethanaloamine yang terdapat dalam inti.

Etilen oksida (EtO) juga bahan pengalkil yang kuat dimana sterilisasi EtO siklik menggunakan 12% EtO dengan 88% freon, 50% kelembaban relatif (RM) dan 9,5 psig selama 0,5 jam.

- Perlakuan dengan pemanasan kering

Aplikasi dari pemanasan kering diantar melalui konveksi, konduksi atau radiasi (infra red) oven telah menjadi metode yang dipilih untuk depirogenase dari bahan yang tahan panas, seperti gelas, peralatan besi, dan peralatan dari bahan kimia yang stabil panas, lilin dan minyak. Cara ini dilakukan tidak kurang dari 250°C selama tidak kurang dari 30 menit dimana mekanisme inaktivasi dari endotoxin adalah pembakaran.

- Perlakuan dengan pemanasan uap

Penelitian sebelumnya telah mempelajari termostabilitas endotoxin yang menyimpulkan bahwa penyediaan uap panas dalam autoklaf konvensional tidak efektif untuk depirogenasi.

Bagaimanapun, autoclaf dengan waktu yang lebih lama (180 menit) baik mengurangi tekanan endotoksin lebih kurang dari limit LAL (Lymulus amoebocyte Lyccate) yang terdeteksi 0,01 mg/ml. Nouh sky et al juga menemukan bahwa perlakuan dengan karbon aktif lebih efektif dalam

mengurangi endotoksin saat larutan yang mengandung endotoxin dan karbon dari autoklaf.

- Radiasi ionisasi

Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa radiasi ionisasi dengan Co^{60} digunakan untuk mengurangi toksisitas dari bakteri endotoxin. Kemampuan endotoxin untuk menginaktivasi sistem komplemen juga dipengaruhi, dan sifat imun bertambah dan kemampuan untuk menstimulasi peresistensi nonspesifik juga ditahan. Osake et al, meneliti sifat fisika dan biologi radiasi ionisasi Co^{60} . Perubahan fisika dan biologis dilaporkan tergantung pada dosis yang berangsur-angsur hilang dari komponen polisakarida (sisi rantai O dan sisi R) yang telah diteliti, sebuah uji aktivitas menyarankan bahwa destruksi lipid berhubungan dengan dosis. Reaktivitas LAL dan pirogenitas dari endotoxin, dihancurkan dengan meningkatkan dosis radiasi. Bagaimanapun, karena peningkatan dosis ini kemungkinan perubahan kimia yang tidak diketahui dari larutan parenteral dari obat dimana penggunaan radiasi ionisasi untuk bahan ini tidak disukai.

- Polimiksin B

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa antibiotik kationik polimiksin B (PMP) dapat menghambat aktivitas biologis dari LPSS-Morison dimana Jacob menyatakan mekanisme inaktivasi endotoxin sebagai ikatan stokiometri PMB pada bagian lipidnya dari LPS. Bagaimanapun, penghilangan endotoxin dari larutan berdasarkan karakteristik ikatan PMBnya belakangan ini dilakukan untuk 15 sekuenz, yang memasang PMB pada kolom afinitas sepharose dan terbukti dosis berkurang dari 1-10 g/ml beberapa endotoxin

dari gom larutan "columns" ini menahan kapasitas ikatan paling tidak 18 bulan dan dapat diregenerasikan dengan mengelusi endotoxin melalui absorpsi kembali dari "columns" dengan 1% Na deoksikolat.

- LAL (Limolus Amoebocyte Lysate)

Mekanisme kerja tidak pasti. Ricklas memperkirakan bahwa LAL dapat menghilangkan endotoxin dari concanqualin dan erythropuletisin dengan cara mengabsorpsi yang didukung oleh penelitian Nachum et al yang memperkenalkan bahwa mekanisme depirogenasi atau inaktivasi oleh aksi enzimatik LAL. Nachum mendapatkan bahwa fraksi enzim inaktivasi LAF dapat dihitung dengan memanaskan LAL sampai 60° selama 20 menit, kemudian disentrifugasi pada 5000xg selama 6 menit pada suhu 50°C UI. Supernatan yang mengandung faktor inaktivasi, berhasil digunakan untuk menginaktivasi 80% dari beberapa endotoxin yang diuji pada 500 mg/ml, perlakuan selama 30 menit pada suhu 37°C.

DEPIROGENASE DENGAN MENYINGKIRKAN ENDOTOXIN

- Pembilasan

Metode yang paling mudah dan tua untuk menghilangkan endotoxin dari permukaan padatan adalah pembilasan dengan pelarut nonpirogenik, biasanya API (Aqua pro injeksi) nonsteril. Tingkat rendah dari kontaminasi endotoxin permulaan dapat secara efektif dihilangkan dengan alat-alat gelas, komponen alat dan penutup, sebagai contoh dengan suatu prosedur pencucian yang tepat.

- Destilasi

Destilasi adalah metode paling tua yang dikenal untuk

menghilangkan pirogen secara efektif dari air. Mekanisme penghilangan endotoxin ini relatif sederhana. Air dialirkan melalui 2 fase dari cairan ke uap dan dari uap ke cairan. Selama fase I, pendidihan air dalam penyuling menyebabkan air menguap dan uap air dipercepat. Karena LPS merupakan suatu molekul yang besar sehingga mempercepat penguapan uap air yang menghasilkan lembab. Molekul LPS ini tertinggal dalam tetesan air yang dibawa oleh uap jatuh karena pengaruh gravitasi dari berat molekulnya. Dimana diketahui bahwa air destilasi murni dikumpul dan disimpan dalam wadah steril depirogenasi adalah nonpirogenik.

- Ultrafiltrasi

Membran ultrafiltrasi berdasarkan pada berat molekul yang dibatasi dan diaktivasi sebagai membran depirogenasi berdasarkan aksinya sebagai ukuran lapisan membran. Oleh karena itu, endotoxin yang melebihi batas eksklusif Berat molekul dari membran akan tertahan pada permukaan membran. Ukuran LPS 10000-20000. Oleh karena itu, penggunaan ultrafiltrasi ini sangat efektif tetapi molekul yang bukan agregat masih sering ditemukan dalam larutan berair. Normalnya ukuran agregat LPS dari range 300.000-1 juta. Oleh karena itu, pirogen dapat dihilangkan dengan ultrafiltrasi dengan baik, yang digunakan pada BM dalam jumlah yang rendah sampai BM yang sedang dari obat dan larutan.

- Osmosis bolak-balik

Membran osmosis bolak-balik terdiri dari selulosa asetat atau bahan poliamida dengan ukuran pori yang sesuai untuk mengeluarkan ion. Seperti membran semipermeabel yang disebut membran osmosis bolak-balik, bila membran dapat

menahan sejumlah besar garam dibawah kondisi filtrasi bertekanan karena ukuran membran normalnya 10 A° maka endotoksin dapat disingkirkan karena pori-pori membran terlalu kecil untuk dapat dilalui oleh pirogen.

- Karbon aktif

Depirogenase larutan berdasarkan adsorpsi fisika endotoksin oleh charcoat, khususnya arang teraktivasi, dimaa ditumbuhkan pada larutan.,kemudian larutan ini diaduk dan akhirnya karbon disingkirkan dengan cara filtrasi atau pengendapan.Walaupun arang dapat digunakan dalam range pH yang luas, tapi penggunaannya untuk larutan dengan konsentrasi yang rendah dan bahan obat dibatasi karena penyerapan bahan obat oleh arang dapat terjadi.

- Daya tarik elektrostatis termasuk media modifikasi-muatan.

Filtrasi dengan menggunakan asbestos yang mengandung serat telah lama digunakan. Mekanisme aksinya adalah berdasarkan sifat elektrokimia dan mekanik, sebab pada pH diatas 2, agregat endotoxin bermuatan negatif dan bereaksi sebagai anion. Dengan demikian akan dihilangkan dan adsorpsi pada muatan kation adsorben seperti asbes yang mempunyai muatan positif pada permukaan pada pH dibawah 8,3. Cara kerjanya secara mekanik yaitu dengan menahan agregat endotoxin pada permukaan lapisan filter.

- Daya tarik hidrofobik pada media hidrofobik

Polimer alifatik seperti polipropilen, polietilen, polifinilidane fluanda dan politetrafluoro etilen mempunyai afinitas yang unik untuk mengikat endotoxin. Mekanisme elektrostatis tidak dijelaskan mengapa endotoxin dapat diadsorpsi oleh polimer ini. Kelompok hidrofilik yang berionisasi mampu berinteraksi dengan endotoxin anionik. Oleh karena itu, gugus

umum nonpolar pada polimer ini memberikan permukaan membran suatu kualitas hidrofobik dan memperkuat seluruh endotoxin yang mempunyai rantai polisakarida hidrofilik dan inti hidrofobik lipid. Interaksi hidrofobik antar membran polimer dan bagian inti lipid mungkin bertanggung jawab terhadap adsorpsi LPS.

UJI PIROGEN

Test pirogen dari USP meliputi penggunaan kelinci sebagai hewan pengujian. Temperatur normal dari kelinci dengan range dari 38,9 sampai 39,8^o C. Tiga kelinci digunakan untuk uji dan suhu rektal dari tiap kelinci ditentukan sebagai suhu kontrol dari akibat kenaikan suhu. Dalam 30 menit setelah penentuan suhu kontrol, 10 mL perkilogram dari berat badan dari cairan yang diuji disuntikkan ke dalam vena telinga pada tiap dari 3 kelinci. Suhu rektal dicatat 1,2, dan 3 jam setelah injeksi.

Test dikatakan positif jika tiap kelinci menunjukkan peningkatan suhu individual 0,6^o C diatas suhu kontrol atau jika jumlah dari kenaikan suhu dari 3 binatang lebih dari 2,1^o C. Jika satu atau dua kelinci menunjukkan kenaikan suhu 0,6^o C atau lebih, atau jika jumlah dari kenaikan suhu lebih 1,4^oC, uji harus diulang menggunakan 5 kelinci lain. Kemudian test positif jika 4 atau lebih dari 8 kelinci menunjukkan kenaikan suhu individual 0,6^o atau jika jumlah dari 8 kenaikan suhu lebih dari 3,7^o C.

Untuk memperkuat fakta bahwa larutan parenteral sebaik penggunaannya yaitu bebas dari sejumlah kontaminan pirogen yang tidak diinginkan, sampel diambil dari tiap batch hasil produksi yang merupakan subjek untuk uji resmi terhadap pirogen. Test ini adalah test biologi yang menggunakan kelinci sebagai hewan uji kerana kelinci sangat sensitif terhadap pirogen.

Contoh larutan parenteral disuntikkan ke dalam vena telinga 3 ekor kelinci untuk menentukan apakah sampel menyebabkan kenaikan suhu tubuh dari hewan uji. Test ini merupakan salah satu test yang dibatasi yakni test ini diijinkan adanya pirogen tapi secara psikologik, kuantitas dibatasi.

Untuk menguji alat, alat-alat dicuci dengan aqua pro injeksi steril dan air cuciannya diinjeksikan ke dalam vena telinga kelinci. Uji kelinci yang digunakan sama dengan yang dikembangkan oleh Seibert 1920-an sebagai metode resmi.

UJI LIMOLUS LISATE

Amebosit atau sel darah sirkulasi dari *Limolus polyphemus* mengandung protein yang mengumpal dengan adanya bakteri endotoksin atau pirogen disiapkan sebagai serbuk lyophil amebosit lisate telah ditunjukakn sebagai reagen yang sensitif untuk mendeteksi pirogen larutan parenteral. Pada saat pirogen ada dalam larutan, lyrate menyebabkan gelasi dari larutan yang secara nyata dapat diamati selama 30 menit.

Pengujian meliputi pengukuran kenaikan suhu kelinci setelah penyuntikan larutan uji secara intravena dan ditujukan untuk sediaan yang dapat ditoleransi dengan uji kelinci dengan dosis penyuntikan tidak lebih dari 100 mL per kg bobot badan dalam jangka waktu tidak lebih dari 10 menit.

Alat dan Pengencer. Alat suntik, jarum dan alat kaca dibebaspirogenkan dengan pemanasan pada suhu 250° C selama tidak kurang dari 30 menit atau dengan cara lain yang sesuai. Lakukan uji pirogen terhadap pengencer dan larutan pencuci dan pembilas seacra berkala. Apabila digunakan injeksi NaCl sebagai pengencer, gunakan injeksi yang mengandung larutan NaCl.

Rekaman Suhu. Gunakan alat pengukur suhu yang teliti, seperti termometr klinik atau termistor atau alat sejenis yang telah dikalibrasi untuk menjamin ketelitian skala $+ 0,1$ dan telah diuji bahwa pembacaan suhu maksimum tercapai kurang lebih dari 5 menit. Masukkan alat pengukur suhu dalam anus kelinci dengan kedalaman tidak kurang dari 7,5 cm dan sesudah jangka waktu tidak kurang dari yang telah ditetapkan sebelumnya, rekam suhu tubuh kelinci.

Hewan Uji. Gunakan kelinci dewasa yang sehat. Tempatkan kelinci satu ekor dalam kandang dalam ruangan dengan suhu yang seragam antara 20° sampai 23° dan bebas dari gangguan yang menimbulkan kegelisahan. Beda suhu tidak boleh berbeda dari suhu yang telah ditetapkan.

Prosedur Lakukan pengujian dalam ruang terpisah yang khusus untuk uji pirogen dan dengan kondisi lingkungan yang sama dengan ruangan pemeliharaan, bebas dari keributan yang menyebabkan kegelisahan. Kelinci tidak diberi makan selama waktu pengujian. Minum dibolehkan pada setiap saat, tetapi dibatasi pada saat pengujian. Apabila pengujian menggunakan termistor, masukkan kelinci ke dalam kotak penyekap sedemikian rupa sehingga kelinci tertahan dengan letak leher yang longgar sehingga dapat duduk dengan bebas. Tidak lebih dari 30 menit sebelum penyuntikan larutan uji, tentukan suhu awal masing-masing kelinci yang merupakan dasar untuk menentukan kenaikan suhu. Beda suhu tiap kelinci dalam satu kelompok tidak lebih dari 1° C dan suhu awal setiap kelinci tidak boleh lebih dari $39,8^{\circ}$ C.

Kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi, disuntikan 10 mL per kg bobot badan, melalui vena tepi telinga 3 ekor kelinci dan penyuntikan dilakukan dalam waktu 10

menit. Untuk uji pirogen alat atau perangkat injeksi, gunakan sebagai larutan uji hasil cucian atau bilasan dari permukaan alat yang berhubungan langsung dengan sediaan parental, tempat penyuntikan atau jaringan tubuh pasien. Hangatkan larutan pada suhu $37^{\circ} + 2^{\circ}$ sebelum penyuntikan dengan selang waktu 30 menit. **Penafsiran hasil** setiap penurunan suhu dianggap nol. Sediaan memenuhi syarat apabila tak seekor kelincipun menunjukkan kenaikan suhu $0,5^{\circ}$ C atau lebih. Jika ada kelinci yang menunjukkan kenaikan suhu $0,5^{\circ}$ C atau lebih lanjutkan pengujian dengan menggunakan 5 ekor kelinci. Jika tidak lebih dari 3 ekor dari 8 ekor masing-masing menunjukkan kenaikan suhu $0,5^{\circ}$ C atau lebih dari jumlah kenaikan suhu maksimum 8 ekor tidak lebih $3,3^{\circ}$ C sediaan dinyatakan memenuhi syarat bebas pirogen.

BEBAS PARTIKULAT

Bahan partikulat terdiri dari bahan asing, bergerak, bahan yang tidak larut, yang lain dari gelembung gas. Bahan asing yang ditemukan dalam sediaan parenteral termasuk selulosa, serat kapas, karet, besi, partikel, plastik, bahan kimia yang tidak larut, karat dan ketombe.

Bahan partikulat tidak diinginkan, tidak diharapkan dan secara klinik tidak diperlukan untuk terapi. Usaha pasti untuk menghilangkan sumbernya dan kejadiannya. Bahan partikulat pada sediaan parenteral dapat berasal dari sumber dan aktivitas :

1. Larutan itu sendiri dan bahan kimia yang ada.
2. Proses pembuatan dan variabelnya seperti lingkungan, peralatan dan personalnya.
3. Komponen pengemasan dengan dimana produk bersentuhan.

4. Alat dan bahan yang digunakan untuk membuat produk.
5. Manipulasi dalam pembuatan produk seperti lingkungan.

Bahan partikulat merupakan substansi yang dapat bergerak, tidak larut yang terdapat dalam produk parental. Adanya bahan partikulat dsalam larutan telah dipertimbangkan sejak rute pemberian ini dikonseptkan, walaupun rute parenteral dapat memberikan keamanan, kenyamanan, keperluan dan keefektifam metode pemberian, beberapa mempercayai bahwa cairan mengandung bahan asing berbahaya. Komposisi bahan partikulat yang tidak larut yang tidak diinginkan bervariasi.

Kejernihan atau tidak adanya bahan partikulat yang tampak, selalu dipertimbangkan sebagai syarat untuk produk parenteral. Bagaimanapun, pada awalnya sebagian besar perhatian untuk alasan psikologis seperti efek larutan dengan bahan yang tampak bagi pasien yang menerima suntikan sebagai gambaran kesimpulan yang perlu diperhatikan oleh perusahaan pemasaran injeksi dengan bahan terapan yang tampak dalam larutan.

Kemungkinan bahwa bahan partikulat dalam larutan intravena dapat berbahaya, khususnya untuk pasien geriatric, yang menerima volume besar dari cairan infus dan untuk pasien rumah sakit yang terbaring dan mempunyai gangguan sirkulasi paru. Dalam larutan, pasien dibawah terapi bersama dengan kortikosteroid dan obat lain yang dapat memodifikasi respon jaringan, agar proses granuloma yang tempatnya dapat berdifusi melewati paru-paru.

Oleh karena itu, adanya bahan-bahan yang tidak larut menunjukkan adanya bahan-bahan yang melayang, sehingga dapat berpengaruh atau berakibat :

1. Pada faktor psikologi pasien.

2. Menyebabkan penyumbatan atau gangguan sirkulasi darah.
3. Dapat merubah respon jaringan.

.....

DAFTAR PUSTAKA

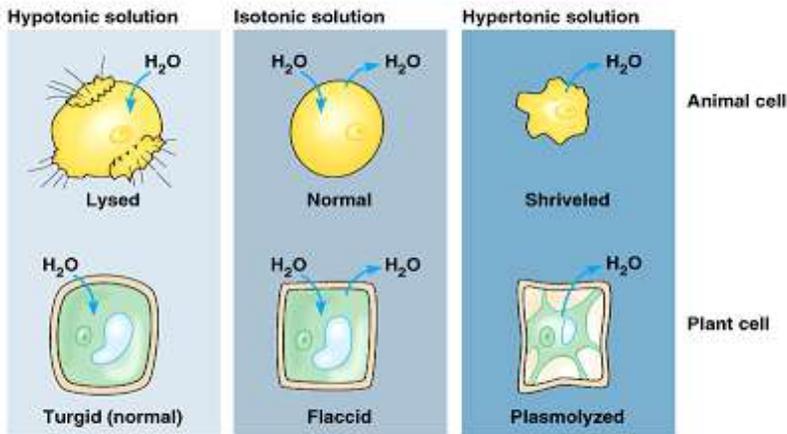
1. Ditjen POM, (1995), *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Depkes RI, Jakarta.
2. Parrot, L.E., (1971), *Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics*, Burgess Publishing Co, USA.
3. Jenkins, G.L., (1969), *Scoville's: The Art of Compounding*, Burgess Publishing Co, USA.
4. Gennaro, A.R., (1998), *Remington's Pharmaceutical Science*, 18th Edition, Marck Publishing Co, Easton.
5. Lachman, L, et all, (1986), *The Theory and Practise of Industrial Pharmacy*, Third Edition, Lea and Febiger, Philadelphia.
6. Turco, S., dkk., (1970), *Sterile Dosage Forms*, Lea and Febiger, Philadelphia.
7. Parfitt, K., (1994), *Martindale The Complete Drug Reference*, 32nd Edition, Pharmacy Press.
8. Groves, M.J., (1989), *Parenteral Technology Manual*, Second Edition, Interpharm Press.

ISOTONIS

Tonisitas adalah kemampuan suatu larutan dalam memvariasikan ukuran dan bentuk sel dengan mengubah jumlah air dalam sel tersebut. Larutan NaCl 0,9% (b/v) dan glukosa 0,5% (b/v) adalah isotonik dengan cairan plasma, oleh sebab itu sering digunakan sebagai infus intravena, walaupun kedua larutan tersebut bukan plasma tapi konsentrasi kedua partikel larutan tersebut identik sama.

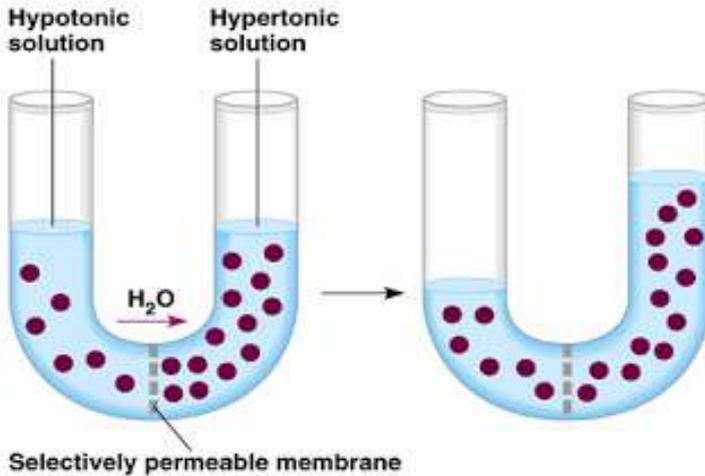
Air laut cenderung hipertonis karena memiliki konsentrasi NaCl 1 mol/L, sehingga bila diminum, air dalam sel tubuh akan berpindah ke lambung dimana terdapat air laut, sehingga tubuh mengalami dehidrasi. Sedangkan larutan teh, jus cenderung lebih hipotonik dibandingkan cairan tubuh.

Jenis jenis larutan berdasarkan tonisitasnya :



Gambar 5.1

- Larutan isotonis ialah larutan dimana kedua sisi yang dipisahkan membran sel memiliki konsentrasi yang sama, tidak terjadi migrasi air ke satu arah, kemungkinan terjadi pertukaran air saja, jumlah air dikedua larutan tetap, bentuk sel tidak terjadi perubahan, misalkan konsentrasi larutan diluar sel dan di dalam sel sama.
- Larutan Hipertonik ialah konsentrasi larutan diluar sel (larutan yang satu) lebih tinggi dibanding didalam sel (larutan lainnya), sehingga air berpindah dari dalam sel keluar sel secara osmosis, sehingga terjadi penciutan sel (krenasi).
- Larutan Hipotonik ialah konsentrasi larutan diluar sel (larutan yang satu) lebih rendah dibanding didalam sel (larutan lainnya), sehingga air berpindah dari luar sel kedalam sel secara osmosis, sehingga terjadi pembengkakan sel bahkan bisa terjadi lisis/pecah (hemolisis).



Gambar 5.2

Metode perhitungan tonisitas :

1. Metode ekuivalensi NaCl

Cara ini dengan mengkonversi nilai zat ke NaCl, harga ekuivalennya ditunjukkan nilai E (Nilai E bisa dilihat di farmakope : Daftar Tonisitas NaCl).

Misalkan penisilin E = 0,18 artinya 1 gram Penisilin setara/senilai 0,18 gram NaCl. Agar isotonis, tonisitas sediaan harus = tonisitas tubuh yaitu 0,9% (b/v)

NaCl 0,9% artinya 0,9 gram NaCl yang terlarut dalam volume total 100 mL.

jadi RUMUS nilai ekuivalensi terhadap NaCl = $W \times E$, dimana W dalam satuan gram

Contoh perhitungan Tonisitas :

R/ Ampisilin Na 0,1 (E=0,16)

Isoniazid 0,05 (E=0,25)

m.f.Inject. Isot. 5 mL

jawab :

$$\text{NaCl } 0,9\% = 0,9/100$$

$$\text{jumlah nilai NaCl agar isotonis pada sediaan } 5 \text{ mL} = (0,9/100) \times 5 \text{ mL} = \mathbf{0,045 \text{ gram}}$$

Sedangkan jumlah nilai NaCl dalam sediaan (berdasarkan resep) yaitu

Rumus $E \times W$

$$\text{Ampisilin Na} = 0,1 \text{ g} \times 0,16 = 0,016$$

$$\text{Isoniazid} = 0,05 \text{ g} \times 0,25 = 0,0125$$

$$\text{jadi total nilai kesetaraan NaCl dalam sediaan} = 0,016 + 0,0125 = \mathbf{0,0285 \text{ gram}}$$

Sehingga agar Isotonis :

$0,045 \text{ gr} - 0,0285 = \mathbf{0,0165 \text{ gram NaCl}}$ yang harus **ditambahkan** agar sediaan menjadi isotonis.

Jika ingin mengganti zat pengisotonis NaCl 0,0165 menjadi glukosa (dekstrosa) maka perhitungannya :
1 g dekstrosa setara dengan 0,18 gr NaCl, maka 0,0165 gr NaCl setara dengan = $(0,0165/0,18) \times 1 = \mathbf{0,09165 \text{ gram dekstrosa}}$ yang harus **ditambahkan** untuk menggantikan NaCl 0,0165 gr

2. Metode Penurunan Titik Beku

Cairan tubuh yang setara 0,9% NaCl mengalami penurunan titikbekusebesar 0,52 Celcius, olehkarena itu sediaan dikatakan isotonis apabila mengalami penurunan titik beku 0,52 C. Untuk memperoleh larutan isotonis maka NaCl yang ditambah sesuai RUMUS :

$$B = \frac{0,52 - (C1.Ptb1 + C2.Ptb2 + \dots)}{Ptb}$$

keterangan :

- B = Jumlah zat NaCl yang harus ditambahkan agar isotonis
 Ptb1, Ptb2 ... = Penurunan titik beku zat berkhasiat seperti didalam resep
 Ptb = Penurunan titik beku zat pengisotonis (NaCl)
 C1, C2 .. = Konsentrasi zat berkhasiat didalam resep dg satuan (b/v) % , titik titik dalam rumus maksudnya apabila ada 4 zat berkhasiat, rumusnya sama (C1xPtb1+C2...+C3...+C4xPtb4), begitu pula jika trdapat 5 atau seterusnya.

3. Metode Penentuan Volume Isotonis Berdasarkan ekuivalensi

Volume isotonis (V.Isot.) adalah volume akhir larutan agar larutan tersebut menjadi larutan yang isotonis. Volume Isotonis dihitung dg cara :

$$V.Isot. = (\varepsilon. (E. W)) \times 111,1 \text{ mL}$$

PERHITUNGAN ISOTONISITAS

R/ Aminofilin 2,5% Ampul 10 ml.

1. Rumus Catelyn

$$g/100ml = F - \frac{\%b/v.k}{M} \frac{M'}{k'}$$

BM Aminofilin	420,43	Fd = 3
BM NaCl	58,44	Fd = 2

$$\begin{aligned}
 \text{g}/100\text{ml} &= \left[0,031 - \frac{2,5 \times 3}{288,82} \right] \frac{58,44}{2} \\
 &= [0,031 - 0,0178389] 29,22 \\
 &= 0,0131611 \times 29,22 \\
 &= 0,3845673 \text{ g}/100 \text{ ml}
 \end{aligned}$$

Karena hipotonis, maka perlu penambahan bahan pengisotonis.

Karena dibuat 10 ml, maka NaCl yang ditambahkan =

$$\frac{0,3845673 \text{ g}}{100 \text{ ml}} \times 10\text{ml} = 0,03845673 \text{ g} = 38,45673 \text{ mg}$$

2. Rumus PTB

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

$$\text{PTB aminofilin} = 0,10 \quad a_1 = 2,5\%$$

$$\text{PTB NaCl} = 0,576$$

$$W = \frac{0,52 - [0,10 \times 2,5]}{0,576}$$

$$= \frac{0,52 - 0,25}{0,576}$$

$$= \frac{0,27}{0,576}$$

$$= 0,46875 \text{ g}/100 \text{ ml}$$

Karena hipotonis, maka perlu penambahan bahan pengisotonis.

Karena dibuat 10 ml, maka NaCl yang ditambahkan =

$$\frac{0,46875 \text{ g}}{100 \text{ ml}} \times 10 \text{ ml} = 0,03845673 \text{ g} = 38,45673 \text{ mg}$$

3. Rumus Farmakope Belanda

$$h = \frac{Mh}{fh} \left[0,28 - \frac{fA}{MA} \times a \right]$$

BM aminofilin 420,43 FA = 2,4 a = 2,5%

BM NaCl 58,44 Fh = 1,8

$$\begin{aligned} h &= \frac{58,44}{1,8} \left[0,28 - \frac{2,4}{420,43} \times 2,5 \right] \\ &= 32 [0,28 - 0,142711] \\ &= 32 \times 0,137289 \\ &= 4,393248 \text{ g/1000 ml} \end{aligned}$$

Karena hipotonis, maka perlu penambahan bahan pengisotonis.

Karena dibuat 10 ml, maka NaCl yang ditambahkan =

$$\frac{4,393248 \text{ g}}{1000 \text{ ml}} \times 10 \text{ ml} = 0,0439325 \text{ g} = 43,9325 \text{ mg}$$

4. Rumus White Vincent

Rumus ini menentukan tonisitas yang diinginkan dan ditentukan dengan penambahan air pada sediaan parenteral agar isotonis.

$$V = W \cdot E \cdot V'$$

Dimana :

- V = volume larutan isotonis yang ditentukan (mL)
 W = bobot obat (g) yang ada dalam larutan
 E = ekivalensi NaCl
 V' = volume suatu larutan isotonis (mL) yang didalamnya mengandung 1 g NaCl (111,1 mL)

Contoh : Buatlah 500 mL larutan etilmorfin HCl 2% isotonis (E = 0,15) !

$$V = 10 \times 0,15 \times 111,1 \text{ mL} = 166,7 \text{ mL}$$

Artinya : jika 10 g etilmorfin HCl dilarutkan dalam 166,7 mL air diperoleh larutan yang isotonis. Sisa larutan sebanyak : $500 - 166,7 = 333,3$ mL digantikan dengan larutan NaCl isotonis atau larutan dapar isotonis.

Untuk larutan NaCl isotonis diperlukan sebanyak = $333,3 / 100 \times 0,9 \text{ g NaCl} = 2,99 \text{ g NaCl}$.

R/ Phenacaine HCl 0,06 g
 Asam borat 0,30 g
 Ad pengisotonis ad 100 mL

$$\begin{aligned} \text{Maka } V &= [(0,06 \times 0,20) + (0,30 \times 0,5)] \times 111,1 \text{ mL} \\ &= 18 \text{ mL} \end{aligned}$$

Jadi obat dicampur dengan air sampai 18 mL lalu ditambah dengan pelarut isotonis sampai 100 mL.

.....

DAFTAR PUSTAKA

1. Gennaro, A.R., (1998), *Remington's Pharmaceutical Science*, 18th Edition, Marck Publishing Co, Easton.
2. Turco, S., dkk., (1970), *Sterile Dosage Forms*, Lea and Febiger, Philadelphia.
3. Groves, M.J., (1989), *Parenteral Technology Manual*, Second Edition, Interpharm Press.
4. Kenneth, E.A, Lieberman, Lachman, L, (1990), *Pharmaceutical Dosage Forms : Parenteral Medication*, Volume 1, 2, 3.

AMPUL DAN VIAL

Injeksi atau parenteral adalah sediaan farmasetis steril berupa larutan, emulsi, suspensi, atau serbuk yang harus dilarutkan atau disuspensikan lebih dahulu sebelum digunakan, yang disuntikkan dengan cara merobek jaringan ke dalam kulit atau melalui kulit atau selaput lendir atau menembus suatu atau lebih lapisan kulit atau membran mukosa menggunakan alat suntik.

Komposisi Injeksi

Obat-obat dalam larutan pembawa yang cocok, dengan atau tanpa bahan tambahan, ditujukan untuk penggunaan parenteral yang dikenal sebagai injeksi. Injeksi dapat dikemas sebagai unit dosis tunggal atau unit dosis ganda, volumenya dapat sejumlah setengah milliliter, seperti injeksi Atropin Sulfat atau sebanyak 1 L seperti injeksi dektrosa.

1. Bahan aktif
2. Bahan tambahan

a. Antioksidan

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

- Asam askorbat
- Sistein
- Monotiogliseril
- Tokoferol

b. Bahan antimikroba atau pengawet

- Benzalkonium klorida
- Benzil alkohol
- Klorobutanol
- Metakreosol
- Timerosol
- Butil p-hidroksibenzoat
- Metil p-hidroksibenzoat
- Propil p-hidroksibenzoat
- Fenol

c. Buffer

- Asetat
- Sitrat
- Fosfat

d. Bahan pengkhelat

Garam etilendiamintetraasetat (EDTA)

e. Gas inert

- Nitrogen
- Argon

- f. Bahan penambah kelarutan (Kosolven)
 - Etil alkohol
 - Gliserin
 - Polietilen glikol
 - Propilen glikol
 - Lecithin
 - g. Surfaktan
 - Polioksietilen
 - Sorbitan monooleat
 - h. Bahan pengisotonis
 - Dekstrosa
 - NaCl
 - i. Bahan pelindung
 - Dekstrosa
 - Laktosa
 - Maltosa
 - Albumin serum manusia
 - j. Bahan penyerbuk
 - Laktosa
 - Manitol
 - Sorbitol
 - Gliserin
3. Pembawa
- a. Pembawa air
Menggunakan air untuk injeksi

- b. Pembawa nonair dan campuran
 - Minyak nabati
 - ▶ Minyak jagung
 - ▶ Minyak biji kapas
 - ▶ Minyak kacang
 - ▶ Minyak wijen
 - Pelarut bercampur air
 - ▶ Gliserin
 - ▶ Etil alkohol
 - ▶ Propilen glikol
 - ▶ Polietilenglikol 300

Syarat-syarat Injeksi

- a. Bebas dari mikroorganisme, steril atau dibuat dari bahan-bahan steril di bawah kondisi yang kurang akan adanya kombinasi mikroorganisme (proses aseptik).
- b. Bahan-bahan bebas dari endotoksin bakteri dan bahan pirogenik lainnya.
- c. Bahan-bahan yang bebas dari bahan asing dari luar yang tidak larut.

KESTABILAN

Dalam perkembangan sediaan steril, perkembangan atau perhatian utama ditujukan pada kestabilan obat. Obat dalam sediaan cenderung menjadi kurang stabil daripada obat dalam bentuk kering. Untuk penggunaan parenteral, suatu larutan atau suspensi dibutuhkan atau berupa faktor kestabilan obat dipertimbangkan secara hati-hati. Pemilihan bahan tambahan

membantu dalam peranannya pada kestabilan secara fisika dan kimia. Untuk larutan kestabilan secara fisika memperlihatkan pada kenampakan secara fisika dari produk saat penyimpanan. Pembentukan endapan atau warna biasanya mengindikasikan ketidakstabilan. Penguraian obat tidak begitu nyata ditunjukkan oleh perubahan secara visual, satau larutan subpoten dapat tetap jernih dan tidak berwarna.

Injeksi sedapat mungkin isotonis dengan darah

Walaupun diinginkan bahwa cairan intravena isotonik untuk meminimalkan trauma pada pembuluh darah, larutan hipertonik atau hipotonik dapat diberikan dengan baik. Larutan nutrisi hipertonik konsentrasi tinggi digunakan pada hiperalimentasi parenteral. Untuk meminimalkan iritasi pembuluh, larutan ini diberikan secara perlahan dengan kateter pada vena besar seperti subclavian.

Injeksi Intravena Harus Steril

Sediaan parenteral merupakan sediaan yang unik di antara bentuk obat terbagi-bagi. Karena sediaan ini disuntikkan melalui kulit atau membran mukosa ke dalam tubuh. Karena sediaan merusak batas pertahanan pertama dari tubuh yang paling efisien yakni membran kulit dan mukosa, maka sediaan tersebut harus bebas dari kontaminasi mikroba dan dari komponen toksis dan harus mempunyai kemurnian yang tinggi.

Uji Sterilitas

Injeksi harus memenuhi syarat uji sterilitas yang tertera pada uji keamanan hayati.

Uji Keseragaman Bobot

Keseragaman bobot : Sediaan yang sebelum digunakan sebagai injeksi dilarutkan terlebih dahulu, harus memenuhi syarat keseragaman bobot berikut : Hilangkan etiket 10 wadah, cuci bagian luar wadah dengan air, keringkan. Timbang satu persatu, dalam keadaan terbuka. Keluarkan isi wadah, cuci wadah dengan air kemudian dengan etanol (95%) P, keringkan pada suhu 105°C hingga bobot tetap, dinginkan, timbang satu persatu. Bobot isi wadah tidak boleh menyimpang lebih dari batas yang tertera pada daftar berikut, kecuali satu wadah yang boleh menyimpang tidak lebih dari 2 kali batas yang tertera.

Bobot yang tertera pada etiket	Batas penyimpanan (%)
Tidak lebih dari 120 mg	+10
Antara 120 mg dan 300 mg	± 7,5
300 mg atau lebih	± 5

Keseragaman Volume

Volume isi netto tiap wadah harus sedikit berlebih dari volume yang ditetapkan. Kelebihan volume yang dianjurkan tertera dalam daftar di bawah ini.

Volume pada etiket	Volume tambahan yang dianjurkan	
	Cairan encer	Cairan kental
0,5 ml	0,10 ml	0,12 ml
1,0 ml	0,10 ml	0,15 ml
2,0 ml	0,15 ml	0,25 ml
5,0 ml	0,30 ml	0,50 ml
10,0 ml	0,50 ml	0,70 ml
20,0 ml	0,60 ml	0,90 ml
30,0 ml	0,80 ml	1,20 ml
50,0 ml atau lebih	2%	3%

Wadah Injeksi

Wadah sebaiknya selalu diisi dengan volume larutan yang lebih besar daripada yang tertera pada label. Ini perlu karena beberapa larutan akan selalu melekat pada sisi wadah dan tidak dapat terpisah, khususnya ketika penggunaan vial silikon. Penggunaan vial dan ampul sebelumnya dibuat dengan silikon membuat pergerakan isi lebih mudah karena cairan dengan vial tidak basah dan berpisah dengan gelas tetapi agak mengalir dengan cepat dan steril. Sejumlah besar larutan perlu ditambahkan untuk mengubah ukuran wadah dan viskositas larutan.

Ada dua tipe utama wadah untuk injeksi yaitu dosis tunggal dan dosis ganda. Wadah dosis tunggal yang paling sering digunakan adalah ampul dimana kisaran ukurannya dari 1-100 ml. pada kasus tertentu, wadah dosis ganda dan sebagainya berupa vial serum atau botol serum. Kapasitas vial serum 1-50 ml, bentuknya mirip ampul tetapi disegel dengan pemanasan. Ditutup dengan penutup karet spiral. Botol serum juga dapat sebagai botol tipe army dengan kisaran ukuran dari 75-100 ml dan memiliki mulut yang lebar dimana ditutup dengan penutup karet spiral. Labu atau tutup yang lebih besar mengandung 250-2000 ml, digunakan untuk cairan parenteral yang besar seperti NaCl isotonis.

Gelas

Gelas digunakan untuk sediaan parenteral dikelompokkan dalam tipe I, Tipe II, dan Tipe III (tabel 8). Tipe I adalah mempunyai derajat yang paling tinggi, kelihatan eksklusif dan borosilikat (silikon dioksida), dibuat resisten secara kimia terhadap kondisi asam dan basa yang ekstrim. Gelas tipe I, meskipun paling mahal, ini lebih disukai untuk produk terbanyak yang digunakan

untuk pengemasan beberapa parenteral. Gelas tipe II adalah gelas soda-lime (dibuat dengan natrium sulfat atau sulfida untuk menetralkan permukaan alkalinoksida), sebaliknya gelas tipe III tidak dibuat dari gelas soda lime. Gelas tipe II dan III digunakan untuk serbuk kering dan sediaan parenteral larutan berminyak. Tipe II dapat digunakan untuk produk dengan pH di bawah 7,0 sebaik sediaan asam dan netral. USP XXII memberikan uji untuk tipe-tipe gelas berbeda.

Formulator harus mengetahui dan sadar bahwa masing-masing tipe gelas adalah berbeda dan level bahan tambahannya (boron, sodium, potassium, kalsium, besi, dan magnesium) yang berefek terhadap sifat kimia dan fisika. Oleh karena itu, formulator sebaiknya mempunyai semua informasi yang diperlukan dari pembuatan gelas untuk memastikan bahwa formulasi gelas adalah konsisten dan dari batch dan spesifikasi bahan tambahan adalah konsisten ditemukan.

Tabel 6.1 Gelas untuk parenteral volume kecil

Tipe	Definisi Umum	Test USP	Batas	
			Ukuran (ml)	mL 0,02 N asam
I	Paling resisten, gelas borosilikat	Gelas serbuk	Semua	1,0
II	Gelas dibuat dari soda lime	Attack water	100 atau kurang lebih 100	0,7 0,2
III	Gelas soda lime	Gelas serbuk	Semua	8,5
IV	Gelas soda lime-tujuan umum	Gelas serbuk	Semua	15,0

Wadah gelas ambar digunakan untuk produk yang sensitif terhadap cahaya. Warna ambar dihasilkan dengan penambahan besi dan mangan oksida untuk formulasi gelas. Namun demikian, dapat masuk ke dalam formulasi dan mempercepat reaksi oksidasi.

Karet

Formulasi karet digunakan dalam sediaan parenteral volume kecil untuk penutup vial dan cartridge dan penutup untuk pembedahan. Formulasi ini betul-betul kompleks. Tidak hanya mengandung basis polimer karet, tetapi juga banyak bahan tambahan seperti bahan pelunak, vulkanising, pewarna, aktivator dan percepatan, dan antioksidan. Banyak bahan-bahan tambahan ini tidak dikarakteristikkan untuk isi atau pemurnian dan dapat menjadi sumber masalah degradasi fisika dan kimia dalam produk parenteral. Seperti gelas, formulator harus bekerja dengan tertutup dengan pembuat karet untuk memilih formulasi karet yang tepat dengan spesifikasi tetap dan karakteristik untuk mempertahankan kestabilan produk.

Paling banyak polimer karet digunakan dalam penutup sediaan parenteral volume kecil adalah alami dan butil karet dengan silikon dan karet neopren jarang digunakan. Butil karet lebih disukai karena diinginkan sedikit bahan tambahan, mempunyai penyerapan uap air rendah (oleh karena itu, baik untuk serbuk kering steril sensitif terhadap kelembaban) dan sifat sederhana dengan penyerapan gas dan reaktivitas dengan produk farmasetik.

Masalah dengan penutup karet termasuk pencucian bahan ke dalam produk, penyerapan bahan aktif atau pengawet antimikroba oleh elastomer dan coring karet oleh pengulangan

insersi benang. Coring menghasilkan partikel karet yang berefek terhadap kualitas dan keamanan potensial produk.

Silikonisasi penutup karet adalah umum dilakukan untuk memfasilitasi pergerakan karet melalui peralatan sepanjang proses dan peletakan ke dalam vial. Akan tetapi, silikon tidak bercampur dengan obat hidrofilik, khususnya protein. Kontak dengan karet tersilikonisasi dapat menghasilkan agregasi protein. Pembuatan elastomer merupakan perkembangan formulasi yang tidak menginginkan penggunaan silikon dalam operasi dengan produksi kecepatan tinggi.

Plastik

Pengemasan plastik adalah sangat penting untuk bentuk sediaan mata yang diberikan oleh botol plastik fleksibel, orang yang menggunakan menekan wadah untuk mengeluarkan tetesan larutan steril, suspensi atau gel. Wadah plastik parenteral volume kecil lain dari produk mata menjadi lebih sering dipakai karena pemeliharaan harga, eliminasi kerusakan gelas dan kenyamanan penggunaan. Seperti formulasi karet, formulasi plastik dapat berinteraksi dengan produk, menyebabkan masalah fisika dan kimia. Formulasi plastik adalah sedikit. Kompleks daripada karet akan cenderung mempunyai kualitas bahan yang lebih rendah. Paling umum digunakan plastik polimer untuk sediaan mata adalah polietilen densitas rendah. Untuk sediaan parenteral volume kecil yang lain, formulasi polyolefin lebih luas digunakan sebaik polivinil klorida, polipropilen, poliamida (nilon), polikarbonat dan kopolimer (seperti etilen-vinil asetat).

Tabel 6.2 Komponen karet Dapat Diautoklaf Digunakan dalam Sediaan Parenteral Volume Kecil

Tipe	Bahan Tambahan	Penyerapan Uap Air	Reaksi Potensial dengan Produk
Butil	Sederhana	Rendah	Sederhana
Natural	Tinggi	Sederhana	Tinggi
Neupren	Tinggi	Sederhana	Tinggi
Polisopren	Tinggi	Sederhana	Sederhana
Silikon	Sederhana	Sangat tinggi	Rendah

Kontainer / wadah

Tipe wadah yang paling umum digunakan untuk sediaan parenteral volume kecil adalah gelas atau vial polietilen dengan penutup karet dan besi. Gelas ampul digunakan paling banyak untuk sistem pengemasan parenteral volume kecil, tetapi jarang digunakan sekarang karena masalah partikel gelas ketika leher ampul dibuka. Masing-masing pembedahan dan wadah cartridge lebih popularitas karena kenyamanan penggunaan dibandingkan vial dan ampul. Vial dan ampul mengalami kemunduran produk dari kemasan. Injeksi, sebaliknya produk-produk dalam pembedahan dan cartridge adalah siap untuk diberikan. Keduanya digunakan untuk parenteral volume besar (LVP). Wadah plastik digunakan untuk penggunaan produk mata. Salep dengan tube logam digunakan untuk kemasan salep mata steril.

FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI DISTRIBUSI OBAT YANG DIINJEKSIKAN SECARA SUBKUTAN ATAU INTRAMUSKULAR KE DALAM SIRKULASI SISTEMIK

1. Kelarutan Obat

Obat-obat perlu dilarutkan secara sempurna sebelum dapat melewati obat atau hambatan jaringan dan masuk ke dalam

sistem sirkulasi. Ada 2 tipe kelarutan yang penting yaitu kelarutan dalam pembawa dari bentuk sediaan dan kelarutan dalam cairan tubuh. Untuk obat-obat yang diberikan dalam bentuk larutan, kelarutan dari sediaan dihambat. Akan tetapi, obat yang diberikan dalam bentuk suspensi, kecepatan disolusi obat dari pembawa bentuk sediaan, sebaik kelarutan dalam jaringan cairan pada daerah yang disuntikkan, secara lebih besar menentukan kecepatan absorpsi dari obat. Kecepatan disolusi dari obat yang diinjeksikan dalam bentuk suspensi tergantung dari ukuran partikel obat, pH cairan pada daerah yang disuntikkan, sifat polimorfis dari bentuk kristal obat, dan koefisien difusi obat. Viskositas yang lebih tinggi, koefisien partisi dari obat dikurangi. Obat dalam bentuk sediaan larutan, kelarutannya dalam cairan pada jaringan subkutan atau otot tergantung pada koefisien partisi dan derajat ionisasi yang ditanda oleh pH cairan yang ada pada daerah yang disuntikkan.

2. Koefisien Partisi Obat

Kelarutan dalam lemak rendah dari obat, lebih rendah koefisien partisinya, dan lebih lambat kecepatan absorpsinya ke dalam aliran darah dari tempat yang diinjeksikan.

3. Kecepatan Aliran Darah Pada Daerah Yang Disuntikkan

Fakta yang telah diketahui bahwa aliran darah yang lebih besar dalam jaringan kapiler ke dan dari tempat dimana ia diinjeksikan, maka akan semakin tinggi kecepatan absorpsi dari obat. Injeksi ke dalam otot lateral paha atau bokong dihubungkan dengan absorpsi obat yang lebih lambat dan rendah (karena vaskular yang kurang dan bahan lemak lebih tinggi) daripada injeksi dalam otot. Faktor-faktor yang meningkatkan aliran darah, seperti peningkatkan absorpsi

obat setelah injeksi intramuscular atau subkutan. Sebaliknya, faktor-faktor yang dapat mengurangi aliran darah, seperti obat vasokonstriksi seperti epinefrin, jika diberikan secara bersamaan pada daerah yang diinjeksikan mengurangi kecepatan absorpsi obat.

4. Degradasi Obat Pada Daerah Yang Diinjeksikan

Distribusi dari bahan aktif obat secara biologis dikurangi jika obat dimetabolisme atau dalam cara lain didegradasi pada daerah terinjeksi.

5. Ukuran Partikel Dari Obat

Ukuran partikel obat yang tersuspensi mempengaruhi kecepatan disolusi dalam bentuk sediaan. Ukuran partikel yang lebih besar, kecepatan disolusi lebih lambat, luas permukaan obat kurang tersedia untuk interaksi dengan cairan tubuh. Obat-obat yang sedikit larut, seperti diazepam, fenitoin, dan digoxin, meskipun perlahan-lahan larut dengan penambahan kosolven, mereka tidak larut dalam cairan tubuh. Pengendapan partikel dapat dilarutkan kembali, tetapi kecepatan disolusinya lambat.

6. Bahan-bahan Formulasi

Bahan-bahan yang ditambahkan untuk formulasi sediaan obat untuk dapat disuspensikan kembali (seperti derivat selulosa), untuk melarutkan (seperti gliserin) dan untuk peningkatan kestabilan (antioksidan) yang secara potensial dapat mempengaruhi distribusi obat dari daerah pemberian. Demikian efek-efek ini dapat dimanifestasikan dalam berbagai cara, seperti kompleks yang mengurangi kecepatan disolusi obat, dan sebagai peningkat viskositas, yang mengurangi transport obat dari daerah injeksi ke sistem sirkulasi.

DISTRIBUSI OBAT YANG DIBERIKAN SECARA PARENTERAL

Bahan-bahan yang diberikan secara intramuscular, intravena atau subkutan masuk ke dalam sistem sirkulasi melalui limfatik dan sistem transport vena. Sebelum dipompakan masuk ke dalam sirkulasi arteri oleh jantung, bahan-bahan harus pertama melewati paru-paru. Alur kapiler paru-paru seperti filter dan dalam beberapa keadaan bertindak sebagai reservoir jika partisi bahan yang terinjeksi dalam jaringan paru-paru dan secara subsequent terlepas balik ke dalam sistem sirkulasi. Paru-paru bertindak sebagai organ distribusi dan eliminasi, paru-paru juga bertindak sebagai daerah untuk metabolisme bahan-bahan tertentu.

Setelah injeksi intravena atau infus, obat-obat yang masuk ke dalam paru-paru didistribusikan melalui volume distribusi, menyediakan partisi obat. Dosis obat yang dibersihkan oleh ekshalasi, khususnya dengan tekanan uap tinggi. Setelah pemberian injeksi intramuscular atau subkutan, obat-obat terabsorpsi dapat didistribusikan dari paru-paru, tetapi, injeksi di daerah tersebut berhubungan dengan lag time antara waktu injeksi dan absorpsi dalam darah.

CARA PENYEGELAN AMPUL

Ampul dapat ditutup dengan melelehkan bagian gelas dari leher ampul sehingga membentuk segel penutup atau segel tarik. Segel penutup dibuat dengan melelehkan sebagian gelas pada bagian atas leher ampul bulatan gelas dan menutup bagian yang terbuka. Segel tarik dibuat dengan memanaskan leher dari suatu ampul yang berputar di daerah ujungnya kemudian menarik ujungnya hingga membentuk kapiler kecil yang dapat diputar sebelum bagian yang meleleh tersebut ditutup.

CARA PENGISIAN AMPUL

Untuk pengisian ampul, jarum hipodermik panjang adalah penting karena lubangnya kecil. Jarum harus dimasukkan ke dalam ampul sampai batas leher ampul, tetapi tidak cukup jauh untuk masuk ke dalam larutan yang dimasukkan ke dalam ampul. Jarum harus dikeluarkan dari ampul tanpa menggunakan tetes larutan pada dinding primer dari leher ampul. Metode ini digunakan untuk mencegah pengurangan dan pengotoran jika ampul disegel.

UJI KEBOCORAN AMPUL

Wadah untuk injeksi harus tertutup dengan rapat untuk mempertahankan integritas produk. Jika isi dari sediaan keluar maka kontaminasi dapat masuk. Uji kebocoran wadah mudah digunakan pada semua gelas ampul.

Prosedur yang umum dilakukan adalah ampul dicelupkan/ dibenamkan dalam larutan berwarna seperti metilen blue 1% dan kemudian dipindahkan ke chamber. Jika wadah tak tertutup rapat maka zat warna akan ditarik/masuk ke dalam wadah. Setelah pencucian bagian luar wadah, zat pencelup akan terlihat. Metode ini digunakan untuk wadah tertutup karet fleksibilitas dari karet.

PENGARUH pH ASAM DAN pH BASA

Ketika suatu bahan-bahan baik yang sangat asam atau sangat alkali diinjeksikan secara subkutan atau secara I.M, iritasi lokal dan nekrosis jaringan dapat dihasilkan. Sebagai ketentuan umum, ketika diinjeksikan lebih dari beberapa ml obat yang sangat asam ataupun sangat alkali, diberikan secara I.V lambat, walaupun diencerkan dan dibuffer dengan cepat oleh darah.

DEFENISI AMPUL

Ampul adalah wadah gelas yang disegel (ditutup rapat-rapat biasanya diadakan dalam dosis tunggal obat-obatan bentuk padat atau larutan jernih atau tipe suspensi yang dimaksudkan untuk penggunaan parenteral. Volume biasanya kecil sekitar 1-50 ml, tetapi dapat juga kapasitas 100 ml atau lebih dalam kasus khusus tertentu.

Bebas alkali

- a. Wadah gelas harus dibebas alkalikan karena sabun atau alkali cenderung menghasilkan endapan dari lapisan sabun dan kalsium, magnesium yang tidak larut pada permukaan bagian dalam dari wadah gelas.
- b. Gelas secara prinsip tersusun dari silikon dioksida tetrahedron modifikasi secara kimia oleh oksida-oksida seperti natrium, kalsium, kalium, magnesium, aluminium, boron dan besi.

DEFENISI VIAL

Vial merupakan wadah dosis ganda biasanya volume 10 – 100 mL yang disegel dengan karet atau penutup plastik yang kecil, tipis ditengah, dirancang sedemikian rupa sehingga memungkinkan masuknya jarum untuk pengambilan isi tanpa mempengaruhi bagiannya dan sehingga dapat ditutup kembali melalui penarikan jarum. Ketersediaan vial dosis ganda yang bersegel dengan penutup karet memberikan dosis yang fleksibel dan mengurangi unit biaya per dosis.

Keuntungan dan kerugian vial

Ketersediaan vial dosis ganda yang bersegel dengan penutup karet memberikan dosis yang fleksibel dan mengurangi unit biaya per dosis.

Kemungkinan adanya kontaminasi dari bahan selama pengambilan volumenya.

Penutup karet

Untuk memudahkan pemasukan dari suatu spoit hipodermik kedalam vial dosis ganda dan menutup kembali segera setelah jarum ditarik, setiap vial disegel dengan penutup karet yang diikat oleh suatu pita aluminium.

Penutup karet terdiri dari beberapa bahan, yang utama adalah karet alami (latex), suatu polimer sintetik, atau kombinasi dari keduanya. Bahan lain meliputi bahan vulkanizer, biasanya sulfur; akselerator, satu dari beberapa senyawa organik aktif seperti 2-merkaptobenzotiazol; suatu aktivator seperti zink oksida; pengisi seperti karbon hitam atau kapur dan beberapa bahan lain seperti antioksidan dan lubrikan. Bahan tersebut dicampur bersama kemudian divulkanis dalam bentuk yang diinginkan, dibuat dengan mencetak di bawah tekanan dan suhu tinggi.

Sifat penutup karet

Penutup karet harus memiliki elatisitas yang cukup untuk menyediakan kesesuaian yang cocok antara penutup dengan bibir dan leher vial dan harus kembali menutup lubang yang dibuat oleh jarum segera setelah penarikan. Penutup karet harus tidak terlalu keras sehingga tahan terhadap pemasukan dari jarum dan tidak berpisah setelah lubang jarum melewatinya. Idealnya, penutup karet tidak bereaksi dengan larutan dan bahan-bahan dan seharusnya menyediakan barier yang lengkap terhadap transfer uap.

Karet digunakan sebagai penutup harus berkualitas dimana dapat memelihara segel setelah digunakan kembali dengan jarum hipodermik.

Cara penyegelan vial

Untuk mempertahankan penutup karet pada tempatnya dengan kuat, salah satu penyegelan digunakan. Celons adalah lembut, lunak, segel berbentuk tube digunakan untuk penutup karet yang dipasang dengan beberapa cara untuk mempertahankan penutup dengan tepat pada leher vial tetapi pada waktu yang sama dapat meninggalkan permukaan atas penutup ketika dibuka. Segel dalam cairan menjaga tetap lembut dan lunak. Ketika dipasang penutup dan di sekitar leher hendaknya kering, akan menyusut tepat pada botol dan bentuknya rapat, segel antidebu.

Pengoperasian penyegel untuk penggunaan segel aluminium untuk mempertahankan penutup karet dalam serum vial juga disediakan. Segel ini sangat cocok untuk sediaan dengan batch kecil injeksi seperti umumnya penyiapan tunggal atau rumah sakit farmasi, segel vial dengan aluminium menghasilkan penampilan yang bermutu tinggi.

Masalah yang ditemukan berhubungan dengan penutup karet

Salah satu masalah yang ditemukan berhubungan dengan penutup karet adalah “core”. Core adalah ketika partikel karet terpotong dari penutupnya ketika jarum atau bagian pengobatan dimasukkan. Partikel yang dikenal sebagai core. Core terdapat pada larutan atau pada kanula. Ini dipercaya bahwa core yang terpotong dibawah permukaan penutup ketika ujung jarum masuk ke dalam karet. Walaupun core terutama dibuat oleh jarum, komposisi dari karet yang digunakan untuk menutup juga mempengaruhi tingkat core. Kecenderungan dari penutup karet kadang menghasilkan suatu yang baik dalam komposisi yang diperoleh dari penutup karet dengan stabilitas yang baik.

Cara membebas sulfurkan penutup karet

Untuk menghilangkan kelebihan sulfur dan kotoran lain, tutup karet dipanaskan selama 15 menit dalam 20% larutan Na karbonat yang mengandung 0,1 % detergen seperti dioksil-Na-sulfodisianat atau natrium lauril sulfat, tutup karet kemudian dibilas dengan air dan terakhir dengan air destilasi murni. Tutup karet yang baik dapat disimpan dalam wadah tertutup rapat yang mengandung 1% fenol. Wadah juga harus dibilas dan disterilkan sebelum digunakan.

Cara mengatasi inkompatibilitas pengawet dengan penutup karet

Dengan merendam menggunakan pengawet dengan 2 kali konsentrasinya.

.....

DAFTAR PUSTAKA

1. Ditjen POM, (1979), *Farmakope Indonesia*, Edisi III, Depkes RI, Jakarta.
2. Parrot, L.E., (1971), *Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics*, Burgess Publishing Co, USA.
3. Gennaro, A.R., (1998), *Remington's Pharmaceutical Science*, 18th Edition, Marck Publishing Co, Easton.
4. Lachman, L, et all, (1986), *The Theory and Practise of Industrial Pharmacy*, Third Edition, Lea and Febiger, Philadelphia.
5. Turco, S.,dkk., (1970), *Sterile Dosage Forms*, Lea and Febiger, Philadelphia.

6. Groves, M.J., (1989), *Parenteral Technology Manual*, Second Edition, Interpharm Press.
7. Kenneth, E.A, Lieberman, Lachman, L, (1990), *Pharmaceutical Dosage Forms : Parenteral Medication*, Volume 1, 2, 3.

INFUS

Infus adalah sediaan steril berupa larutan atau emulsi, bebas pirogen dan sedapat mungkin isotonis terhadap darah, disuntikkan langsung ke dalam vena dalam volume relatif banyak, mengacu kepada injeksi untuk pemberian intravena dan dikemas dalam wadah 100 ml atau lebih. Digunakan paling umum terhadap perbaikan gangguan keseimbangan cairan dan elektrolit dalam tubuh dan penyiapan nutrisi dasar dimana menggunakan metode piggyback dengan wadah infus tipe mini.

Tujuan Pemberian Infus

- o Penggunaan utama yang paling umum dari cairan intravena meliputi perbaikan terhadap gangguan keseimbangan elektrolit dan cairan dalam tubuh dan sebagai media penyiapan nutrisi dasar yang dikemas dalam wadah dengan kapasitas dari 150 – 1000 ml. Pada tahun terakhir ini, telah

digunakan untuk fungsi baru yaitu sebagai pembawa untuk obat lain dan metode penyiapan hiperalimentasi parenteral.

- o Cairan intravena biasa digunakan untuk sejumlah kondisi klinik, antara lain :
 - Memperbaiki kerusakan keseimbangan elektrolit
 - Memperbaiki kerusakan cairan tubuh (penggantian cairan)
 - Berperan dalam penyiapan nutrisi dasar
 - Dasar untuk penyediaan total nutrisi parenteral
 - Digunakan sebagai pembawa untuk substansi obat.
 - Formulasi infus telah dikembangkan dengan tujuan :
 1. Menyediakan air, elektrolit dan karbohidrat yang dibutuhkan oleh tubuh.
 2. Berperan sebagai pembawa untuk infus obat yang bercampur dalam larutan.
 3. Menyediakan nutrisi yang dibutuhkan ketika nutrisi tidak dapat diberikan secara oral.
 4. Menyediakan larutan untuk memperbaiki keseimbangan asam dan basa dalam tubuh.
 5. Berperan sebagai ekspander plasma.
 6. Meningkatkan diuresis ketika tubuh kelebihan cairan.
 7. Berperan sebagai agen pendialisis pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal.
 8. Berperan sebagai agen kontras sinar X untuk meningkatkan kemampuan diagnostik.

Fundamental Air dan Elektrolit Tubuh

Elektrolit	Dikalkulasi sebagai	At.Wt (mol.Wt)	Valensi	Eq.Wt (Eq.mol)	Range normal Dewasa (mEq)
Natrium	Na	23	1	23	135-147
Kalium	K	39	1	39	3,8-5,0
Kalsium	Total Ca	40	2	20	4,3-5,5
	Ca terionisasi	40	2	20	2,4-2,8
Magnesium	Mg	24,3	2	12,2	1,7-2,3
Bikarbonat	Isi CO ₂	(44)	-	(22,26)	26-30
Klorida	Cl	35,5	1	35,5	100-106
Fosfat Anorganik	P	31	2,0	17,2	1,7-2,3
Sulfat Anorganik	S	32	2	16	0,3-1,3
As.organik	As.laktat	(90)	1	90	0,9-1,9
	Total As.organik	-	-	-	2-10
Protein	Protein plasma	-	-	-	14,6-19,0

Metode Pemberian Infus

Pengaturan berselang antibiotik dan obat lainnya dapat dicapai melalui tiga metode :

1. Injeksi IV Langsung

Volume kecil (1-50 ml) dan obat disuntikkan ke dalam vena dalam waktu yang singkat (1-5 ml). Suntikan juga dapat

diberikan melalui tempat injeksi karet yang siap tergantung. Metode ini sesuai untuk sejumlah obat yang terbatas tetapi terlalu berbahaya untuk kebanyakan obat.

2. Metode Pengontrolan Volume

Alat kontrol volume ditujukan untuk infus berselang larutan obat dengan jumlah tepat pada pengontrolan laju aliran. Alat atau metode ini meliputi alat kalibrasi, plastik tempat penampungan cairan langsung di bawah wadah IV yang sebelumnya dipasang atau lebih sering dilekatkan pada penampungan cairan. Pada kasus yang lain obat yang diberikan pertama disusun kembali bila obat merupakan padatan steril dan disuntikkan ke dalam tempat suntikan karet dari unit pengontrol volume kemudian dilarutkan dalam 50-150 ml dengan cairan pertama atau cairan yang terpisah. Pemberian seluruh larutan yang mengandung obat 30-60 menit dan menghasilkan konsentrasi puncak pada darah diikuti oleh penurunan dosis. Prosedur untuk pemberian infus intravena berselang dengan suatu alat pengontrol volume sebagai berikut :

- Menggunakan teknik aseptik, alat penusuk volume kontrol dimasukkan ke dalam cairan IV pada wadah cairan yang terpisah.
- Udara dihilangkan dari pipa alat pengontrol volume dengan membuka klem sampai cairan mengalir.
- Klem dibuka di atas tempat kalibrasi dan chamber kalibrasi diisi dengan 25-50 ml cairan dari wadah utama cairan yang terpisah.
- Klem di atas chamber ditutup.
- Klem di atas chamber dibuka untuk mencukupkan larutan hingga volume yang diinginkan (50-150 ml) lalu ditutup.

- Aliran dimulai jika klem bawah pada unit volume kontrol dibuka.

3. Metode Piggyback

Metode piggyback menunjukkan tetesan berselang IV dari larutan kedua, campuran obat ini melalui tempat penusukan vena dan sistem IV yang telah dibuat sebelumnya. Dengan cara ini obat akan masuk pada vena mulai dari bagian atas cairan IV yang pertama. Teknik piggyback tidak hanya mengurangi keperluan untuk penusukan vena yang lain, tetapi juga menghasilkan pengenceran obat dan konsentrasi puncak dari darah dalam waktu yang relatif singkat biasanya 30-60 menit. Pengenceran obat membantu mengurangi iritasi dan konsentrasi serum yang tinggi sebelumnya merupakan pertimbangan penting dalam infeksi serius yang memerlukan terapi obat yang tepat. Keuntungan ini lebih mempopulerkan metode piggyback dari terapi IV, terutama untuk penggunaan antibiotik berselang. Dalam penggunaan teknik piggyback unit kedua yaitu menghilangkan udara dan jarum disuntikkan masuk ke dalam tempat suntik dari obat primer atau ke dalam tempat suntikan pada akhir dari aliran primer. Infus piggyback lalu dijalankan. Jika telah lengkap, cairan infus pertama dapat dijalankan.

Syarat-syarat Infus

Infus intravena harus bebas pirogen, sedapat mungkin isotonis dengan darah. Kecuali dinyatakan lain, infus intravena tidak diperbolehkan mengandung bakterisida dan zat dapar. Larutan untuk infus intravena harus jernih dan praktis bebas partikel. Emulsi untuk infus intravena, setelah dikocok harus homogen dan tidak menunjukkan pemisahan fase.

Semua bahan-bahan yang diketahui mempunyai perlindungan terhadap epidermis tubuh harus bebas dari mikroorganisme, pirogen dan zat pengiritasi. Dengan injeksi volume besar, pH dan tekanan osmotik cairan sebaiknya secara fisiologis bercampur dengan cairan tubuh.

Cairan intravena adalah larutan steril bahan kimia sederhana seperti gula, asam amino atau elektrolit-elektrolit yang dengan mudah dibawa ke sistem sirkulasi. Penyiapan dengan air untuk injeksi USP, larutan bebas pirogen. Karena diberikan secara intravena dalam jumlah besar, ketidakhadiran bahan-bahan partikulat mengasumsikan hasil yang signifikan terhadap kemungkinan bahaya biologis yang dihasilkan dari partikel yang tidak larut.

Infus dapat dikemas dalam wadah yang didesain untuk pengosongan secara cepat, mengandung volume lebih dari 1000 ml. Infus dapat dikemas dalam unit dosis tunggal dalam wadah plastik atau gelas yang cocok dan harus steril dimana bebas pirogen dan bebas dari bahan partikulat. Karena pemberian volume besar, bahan bakteriostatik tidak pernah diberikan karena untuk menghindari toksisitas.

Ringer laktat adalah perawatan yang disiapkan untuk beberapa defisiensi ketika rehidrasi oral tidak memungkinkan. Meskipun larutan ini merupakan perkiraan konsentrasi elektrolit ekstraseluler normal, penambahan elektrolit dibutuhkan untuk mencapai kebutuhan spesifik dari pasien untuk memperbaiki oksidosis, alkalosis atau defisit individu (elektrolit). Larutan ini tidak diindikasikan untuk pengembalian atau pengembangan volume plasma ketika kemudian digunakan secara individu kecuali untuk pemeliharaan sementara dari keadaan gawat volume besar.

Komposisi Ringer Laktat :

Ringer Laktat (Hartmann's)

NaCl	0,6] Berfungsi untuk memperbaiki 5,0-7,5 cairan dan elektrolit
KCl	0,03	
CaCl ₂	0,02	
Na Laktat	0,3	

Komposisi Elektrolit Tubuh

Komponen	Ekstraseluler		Intraseluler
	Plasma	Intestisial	
Na ⁺	142	146	5
K ⁺	5	5	150
Ca ²⁺	5	3	2
Mg ²⁺	2	1	27
Cl ⁻	103	144	1
HCO ₃ ⁻	27	30	10
HPO ₄ ⁻	2	2	100
SO ₄ ²⁻	1	1	20
As organik	5	8	-
Protein	16	0	63

1. NaCl

Ion NaCl dan bikarbonat merupakan ion-ion utama yang terdapat dalam cairan ekstraseluler dari tubuh. Lebih dari 0,9% kation dalam CES atau Na lebih dari 60% anionnya adalah klorida. Larutan NaCl 0,9% diperkirakan mempunyai tekanan osmotik yang sama dengan cairan tubuh. NaCl pada injeksi digunakan sebagai pengganti elektrolit untuk mengganti cairan CES yang kurang. Injeksi ini digunakan sebagai pengganti elektrolit untuk memelihara dan mengganti

kekurangan cairan ekstraseluler karena larutan berpotensi menghasilkan metabolit asidosis (dengan cara melarutkan ion karbonat) dan tidak menyediakan kation-kation utama CES, larutan lain seperti injeksi RL.

Zat terlarut yang dibuat dalam cairan tubuh adalah elektrolit dan nonelektrolit kation (Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , dan Ca^+) dan anion (Cl^- , HCO_3^- , SO_4^{2-} , dan HPO_4^-) adalah elektrolit utama yang terdapat dalam tubuh. Keseimbangan kimia selalu dipertahankan. Elektrolit mengkontribusi hubungan osmotik, mempertahankan keseimbangan asam basa dan kebutuhan untuk konduksi saraf.

Na^+ (Natrium)

90% dari Na tubuh ada pada ekstraseluler. Larutan NaCl isotonik mengandung 0,9% NaCl. Satu liter larutan mengandung 154 mEq Na^+ dan 154 mEq Cl^- konsentrasi normal plasma Na^+ adalah 135-145 mEq/L plasma. Injeksi NaCl 3% dan 5% tersedia untuk pengobatan hiponatremia (level natrium darah rendah tidak normal), tetapi perluasan pemberian Na dapat menyebabkan edema Na.

Pengurangan konsentrasi natrium dalam serum akan mencegah retensi air. Sebaliknya peningkatan konsentrasi serum darah menstimulasi retensi air. Ketika Na dihilangkan atau dicapai, yang akan mengikat air. Perubahan dalam konsentrasi Na mempengaruhi volume darah. Kekurangan Na menghasilkan dehidrasi, yang mengubah kegagalan sirkulasi perifer, memperbaiki fungsi ginjal dan mengurangi aliran renal dan filtrasi glomerulus. Oleh karena itu, nitrogen urea serum akan tercapai dengan memperbaiki ekskresi air dan garam. Keseimbangan serum dipengaruhi oleh sekresi adrenal dari aldosteron, inhibitor potensial ekskresi Na renal. ADH

disekresi oleh kelenjar pituitary yang meningkatkan resorpsi air dan mempengaruhi konsentrasi Na dari CES.

Cl⁻ (Klorida)

Konsentrasi plasma normal klorida adalah 100 mEq/L. Kekurangan klorida maupun kalium akan memicu kekurangan yang lain. Klorida hilang mengikuti natrium, akan tetapi klorida hilang dapat dikompensasi dengan peningkatan level bikarbonat. Ion klorida meninggalkan sel darah masuk ke dalam plasma selama oksigenasi.

2. KCl

Garam ini yang paling sering digunakan. Ini digunakan ketika hipokalemia/hipokloremia alkalosis setelah diare yang panjang dan muntah atau untuk terapi adrenal steroid dengan diuretik tertentu, khususnya tiazid. Garam ini digunakan ketika diinginkan untuk mengelevasi level kalium normal plasma sebagai pengobatan intoksikasi digitalis.

Secara komersial, cairan IV mengandung sedikit, beberapa ion K⁺. Biasanya ketika jumlah terapeutik diinginkan, harus ditambahkan wadah primer. Pemberian kalium eksogen harus dikontrol. Kelebihan K⁺ dapat menghasilkan level toksis dalam tubuh. Konsentrasi plasma normal tubuh K⁺ adalah dalam range 3,5-5,0 mEq/L. Hiperkalemia dan hipokalemia mengekspresikan konsentrasi Na serum yang abnormal. Paling banyak K⁺ tubuh ada pada cairan intraseluler.

3. CaCl₂

Ion kalsium disiapkan dalam perawatan hipokalsemia tetani. Ion Ca juga menggambarkan spasme otot dan nyeri otot dan block widow-bites. Bahan ini diberikan selama transfusi penggantian supaya memperbaiki kekurangan Ca darah, Ca

gluseptat digunakan. Ion Ca adalah antispasmodik untuk otot halus dan efektif dalam mengambarkan nyeri abnormal dan diare, tubercolusis dan kolik logam. Untuk tujuan ini, Ca diberikan secara oral, garam netral digunakan. Ion Ca distimulasi untuk automotisitas jantung dan kontraktilitas dan digunakan untuk resusitasi jantung. Kalsium digunakan dalam pengaturan reaksi hipersensitivitas khususnya urtikaria dan edema angionneurik.

Untuk pemulihan elektrolit, Ca dibutuhkan dalam farmasetik untuk injeksi RL dan Ringer.

Konsentrasi Ca plasma normal kira-kira 5 mEq/L. Kalsium menyiapkan jaringan untuk tulang dan gigi, dan Ca yang terionisasi ia melepaskan efek sedatif pada sistem saraf, ketika ia hadir dalam konsentrasi di bawah normal, iritabilitas dan bahkan konvulsi. Penggunaan diet Ca distimulasi oleh vitamin D dan protein diet cukup. Kelenjar paratiroid mengatur metabolisme kalsium.

4. Na Laktat

Sebagai pengganti natrium bikarbonat dalam larutan untuk terapi elektrolit dan cairan parenteral. Karena ion laktat secara umum dimetabolisme secara cepat dalam tubuh, garam ini adalah sumber potensial kation tercampurkan untuk memperbaiki metabolik asidosis. Meskipun demikian, dalam shock, beberapa penyakit hati dan asidemik, hiperlaktat jenis lainnya menyatakan asidosis laktat dikurangi dan larutan ini dikontraindikasikan untuk orang-orang dengan kapasitas oksidatif seluler normal, laktat akan diubah menjadi bikarbonat dalam 1-2 jam.

Perhitungan ekuivalensi elektrolit

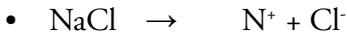
Ringer Laktat (Hartmann's)

R/ NaCl 0,6

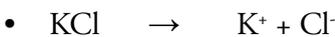
KCl 0,03

CaCl₂ 0,02

Na Laktat 0,3



$$\begin{aligned}
 0,6\% &= \frac{0,6 \text{ gr}}{100 \text{ ml}} \\
 &= \frac{600 \text{ mg}}{100 \text{ ml}} \\
 &= \frac{6000 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} \\
 \text{mEq} &= \frac{6000 \text{ mg}}{58,5} \\
 &= 102,56 \text{ mEq}
 \end{aligned}$$



$$\begin{aligned}
 0,03\% &= \frac{0,03 \text{ gr}}{100 \text{ ml}} \\
 &= \frac{30 \text{ mg}}{100 \text{ ml}} \\
 &= \frac{300 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}} \\
 \text{mEq} &= \frac{300 \text{ mg}}{74,55} \\
 &= 4,02 \text{ mEq}
 \end{aligned}$$

- $\text{CaCl}_2 \rightarrow \text{Ca}^{2+} + 2\text{Cl}^-$
 $0,02\% = \frac{0,02 \text{ gr}}{100 \text{ ml}}$
 $= \frac{20 \text{ mg}}{100 \text{ ml}}$
 $= \frac{200 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}}$
 $\text{mEq} = \frac{200 \text{ mg}}{110,99}$
 $= 1,8 \text{ mEq}$
- $\text{Na Laktat} \rightarrow \text{Na}^+ + \text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3^-$
 $0,3\% = \frac{0,3 \text{ gr}}{100 \text{ ml}}$
 $= \frac{300 \text{ mg}}{100 \text{ ml}}$
 $= \frac{3000 \text{ mg}}{1000 \text{ ml}}$
 $\text{mEq} = \frac{3000 \text{ mg}}{112,06}$
 $= 26,7 \text{ mEq}$

Jumlah mEq

$$\begin{aligned} \text{Na}^+ &= \text{NaCl} + \text{Na Laktat} \\ &= 102,56 + 26,7 \end{aligned}$$

$$= 129,26 \sim 130 \text{ mEq}$$

$$\text{Cl}^- = \text{NaCl} + 2\text{CaCl}_2 + \text{KCl}$$

$$= 102,56 + 2(1,8) + 102,56$$

$$= 110,18 \sim 110 \text{ mEq}_-$$

$$\text{K}^+ = 4,02 \text{ mEq} \sim 4 \text{ mEq}$$

$$\text{Ca}^{2+} = 1,8 \text{ mEq} \sim 2,0 \text{ mEq}$$

$$\text{Laktat} = 26,7 \text{ mEq} \sim 27 \text{ mEq}$$

.....

DAFTAR PUSTAKA

1. Parrot, L.E., (1971), *Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics*, Burgess Publishing Co, USA.
2. Gennaro, A.R., (1998), *Remington's Pharmaceutical Science*, 18th Edition, Marck Publishing Co, Easton.
3. Lachman, L, et al, (1986), *The Theory and Practise of Industrial Pharmacy*, Third Edition, Lea and Febiger, Philadelphia.
4. Turco, S., et al., (1970), *Sterile Dosage Forms*, Lea and Febiger, Philadelphia.
5. Groves, M.J., (1989), *Parenteral Technology Manual*, Second Edition, Interpharm Press.
6. Kenneth, E.A, Lieberman, Lachman, L, (1990), *Pharmaceutical Dosage Forms : Parenteral Medication*, Volume 1, 2, 3.
7. Jenkins, G.L., (1969), *Scoville's: The Art of Compounding*, Burgess Publishing Co, USA.

SALEP MATA

Sediaan mata adalah sediaan steril meliputi larutan, suspensi tapi lebih banyak bentuk larutan yang bebas dari partikulat asing, campuran senyawa dan pengemasannya sesuai untuk pemakaian kedalam mata serta terdiri dari basis petrolatum putih-minyak mineral.

Salep mata adalah sediaan steril yang mengandung bahan kimia yang terdispersi homogen dalam basis salep yang cocok pada mata dimana dapat mempertahankan kontak obat dengan mata dan jaringan disekelilingnya tanpa tercuci oleh cairan air mata yang memerlukan perhatian khusus dalam pembuatannya yaitu dicampur secara aseptis dengan obat dan bahan tambahan yang steril.

Keuntungan dan Kerugian Salep mata

a. Keuntungan Salep mata

1. Salep mata dapat mempertahankan kontak lama dengan mata dan jaringan disekelilingnya tanpa tercuci oleh air mata.

2. Salep mata memberikan keuntungan waktu kontak yang lebih lama dan bioavailabilitas obat yang lebih besar dengan onset dan waktu puncak absorpsi yang baik. Tempat kerjanya yaitu pada kelopak mata, kelenjar sebacea, konjungtiva, kornea dan iris.
3. Keuntungan utama suatu salep mata daripada larutan untuk mata adalah penambahan waktu hubungan atau kontak antara obat dengan mata. Pengkajian telah menunjukkan bahwa waktu kontak antara obat dengan mata, 2 – 4 kali lebih besar apabila menggunakan salep dibandingkan jika menggunakan larutan garam.
4. Dari sisi positif adalah kurang atau tidak terjadinya iritasi pada penggunaan salep mata, pergerakan lebih lambat kedalam ductus lakrimal yang menyebabkan waktu kontak yang lebih panjang dan efek yang lebih lama, stabilitas penyimpanan lebih besar, dan masalah kontaminasi yang kurang. Sebagai tambahan, untuk obat-obat yang tidak larut air, ada cara untuk meningkatkan konsentrasi obat terlarut dalam sistem dosis dengan memilih pembawa berminyak dimana obat tersebut dapat larut.

b. Kerugian Salep mata

1. Salep mata akan mengganggu penglihatan kecuali jika digunakan pada waktu tidur.
2. Satu kekurangan pada penggunaan salep mata yaitu kaburnya pandangan yang terjadi begitu dasar salep meleleh dan menyebar pada lensa mata.
3. Pada sisi negatif, salep mata cenderung membentuk lapisan pada mata dan menyebabkan pandangan kabur. Salep mata dapat mengganggu bila dimasukkan secara keras

pada sel epitel kornea yang baru. Pada basis yang normal, dapat menyebabkan masalah-masalah pencampuran antara pembawa salep dengan cairan mata dan termasuk parameter partisi untuk obat antara salep dengan lapisan air mata.

Syarat-Syarat Salep Mata

1. Sediaan untuk mata dari berbagai jenis produk yang berbeda dapat berupa larutan tetes mata, pencuci mata atau salep mata. Kadang-kadang injeksi mata digunakan untuk hal-hal yang khusus. Sediaan mata sama dengan produk steril lainnya yaitu kesterilan dan bebas dari bahan partikulat. Dengan pengecualian jumlah yang terbatas dari injeksi mata. Sediaan untuk mata merupakan bentuk sediaan topikal yang digunakan untuk efek lokal. Oleh karena itu, tidak perlu bebas pirogen karena metode penggunaan dan pemakaian obat sediaan mata berbeda dengan bahan yang diberikan secara parenteral dalam hal bahan yang ditambahkan untuk meningkatkan aktivitas dalam memelihara stabilitas dan sterilitas produk.
2. Sterilitas merupakan syarat yang paling penting, tidak layak membuat sediaan larutan mata yang mengandung banyak mikroorganisme terutama bakteri yang paling berbahaya seperti *Pseudomonas aeruginosa*. Bahaya yang paling utama adalah memasukkan produk nonsteril yang mengandung organisme *Pseudomonas aeruginosa* kemata dimana dapat menyebabkan kebutaan. Bahan partikulat yang dapat mengiritasi mata menghasilkan ketidaknyamanan pada pasien.
3. Salep mata dibuat dari bahan yang disterilkan dibawah kondisi yang benar-benar aseptik dan memenuhi persyaratan dari tes sterilisasi resmi.

4. Sterilisasi terminal dari salep akhir dalam tube disempurnakan dengan menggunakan dosis yang sesuai dengan radiasi gamma.
5. Salep mata harus mengandung bahan yang sesuai atau campuran bahan untuk mencegah pertumbuhan atau menghancurkan mikroorganisme yang berbahaya ketika wadah terbuka selama penggunaan. Bahan antimikroba yang biasa digunakan adalah klorbutanol, paraben atau merkuri organik.
6. Salep akhir harus bebas dari partikel besar.
7. Basis yang digunakan tidak mengiritasi mata, mengizinkan difusi obat melalui pencucian sekresi mata dan mempertahankan aktivitas obat pada jangka waktu tertentu pada kondisi penyimpanan yang sesuai.

ANATOMI MATA DAN FISILOGI MATA

Mata manusia adalah subjek yang menarik untuk pemberian topikal obat. Dasar ini dapat ditemukan dalam susunan anatomi dari jaringan permukaan dan dalam permeabilitas kornea. Tindakan perlindungan dari kelopak mata dan sistem lakrimal seperti penghilangan dengan cepat dari bahan yang dimasukkan kedalam mata, kecuali bahannya bervolume kecil dan secara kimia dan fisiologis dapat bercampur dengan jaringan permukaan.

Kelopak Mata

Kelopak mata memiliki 2 tujuan yaitu perlindungan mekanik terhadap bola mata dan mensekresikan suatu cairan optimum untuk kornea. Kelopak mata dilicinkan dan dijaga kandungan airnya oleh sekret kelenjar lakrimal dan dikhususkan pada sel-sel yang terletak pada konjungtiva bulbar. Ruang penyokong

memiliki bentuk tipis yang terpisah secara langsung lewat didepan bola mata, dengan perluasan kantong menaik dan menurun. Kantong-kantong tersebut disebut ruang superior dan inferior serta semua tempat.. Celah antara kelopak mata disebut celah palbebra.

Bola mata

Dinding bola mata manusia (bulbus, bula) disusun atas tiga lapisan konsentris :

- a. Lapisan fibrous luas
- b. Lapisan vaskular tengah – sistem uveal atau traktus uveal, mengandung koroid, badan siliar dan iris
- c. Lapisan saraf retina

Lapisan terluar kuat, dapat disentuh dan sedikit longgar. Pada bagian depan, bagian yang menghadap keluar. Struktur halus pada lapisan terluar sangat teratur dan kandungan air diatur sehingga bertindak sebagai jendela yang jernih dan transparan (kornea). Diatas 2/3 dari selaput serat yang tersisa nampak buram (bagian putih dari mata) yang disebut sklera. Sklera mengandung mikrosirkulasi yang memberikan nutrisi jaringan pada bagian atas anterior dan biasanya putih kecuali ketika terjadi iritasi dan dilatasi pembuluh darah.

Ruangan bola mata adalah suatu alat optik yang menyebabkan penampakan yang terbalik diperkecil yang terbentuk pada retina, dimana merupakan membran tipis yang tembus cahaya. Secara berurutan alat optik terdiri dari : kornea, pupil, lensa kristal dan retina, dengan lapisan cairan yang jernih atau bahan seperti gel yang terjepit antara struktur yang padat. Pupil, lubang bulat dalam suatu bagian membran kontraktile disebut iris, yang

berfungsi sebagai sistem. Lensa kristal adalah suatu unsur reaktif dengan kemampuan fungsi yang dikontrol dan didukung oleh suatu jaringan otot dalam badan siliar. Koroid adalah metabolit yang mendukung retina.

Fungsi optikal dari mata harus stabil dimana dilakukan oleh sebagian selaput bagian luar, keefektifannya adalah suatu faktor penstabil pada tekanan intraokuler, di mana akan mengeluarkan tekanan yang sama pada jaringan disekitarnya. Tekanan intraokuler ini menghasilkan produksi cairan spesifik, cairan humor dari proses siliar dan mata menjadi sistem yang rumit dari kanal alirannya. Tahanan yang ditemui selama pelewatan dan kecepatan pembentukan cairan merupakan faktor utama yang menentukan tingkat tekanan intraokular. Sebagai tambahan, untuk fungsi mekanik hidronya, cairan humor bertindak sebagai pembawa nutrien, substrat dan metabolit untuk jaringan ovaskular mata. Tulang pada rangka sebagai berbentuk seperti piramid yang ditempati oleh bola mata, disebut orbit.

Konjungtiva

Membran konjungtiva menutupi permukaan terluar dari bagian putih mata dan bagian dalam dari kelopak mata. Pada kebanyakan tempat akan terikat dengan longgar dan dengan demikian memungkinkan gerakan bebas dari bola mata. Ini memungkinkan pemberian injeksi subkonjungtival kecuali untuk kornea, konjungtiva merupakan bagian terluar dari mata.

Sistem lakrimal

Permukaan konjungtiva dan kornea ditutupi dan dilicinkan oleh suatu lapisan air yang disekresi oleh kelenjar lakrimal dan konjungtiva. Sekresi dari kelenjar lakrimal, air mata, diantara ke

beberapa duktus kecil ke dalam fornix konjungtiva, sekretnya jernih, berair, mengandung berbagai garam-garam, glukosa, komponen organik lainnya, sekitar 0,7% protein dan enzim lisosom. Bagian kelenjar lakrimal dikondisikan pada fornix konjungtiva. Sekretnya cocok untuk melicinkan dan membersihkan dibawah kondisi biasa dan untuk mempertahankan lapisan tipis berair yang menutupi kornea dan konjungtiva (lapisan prekorneal). Lapisan protein musin dari lapisan khususnya penting dalam mempertahankan stabilitas dari lapisan. Kelenjar lakrimal memerankan hanya pada fungsi yang khusus. Kelenjar sebaceous terdapat pada kelopak mata mensekresi cairan berminyak yang membantu mencegah air mata yang berlebihan pada tepi kelopak dan mengurangi penguapan permukaan yang terpapar pada mata dan menyebar diatas lapisan air mata.

Kedipan mata membantu lapisan cair dengan menekan lapisan tipis dari cairan didepan tepi kelopak mata pada saat keluar bersama-sama. Kelebihan cairan menuju ke penampungan lakrimal, suatu daerah segitiga kecil terhampar pada sudut bagian paling dalam dari kelopak mata. Kulit kelopak mata tipis dan dapat terlipat dengan mudah, sehingga memberikan pembukaan yang cepat dan penutupan pada celah palpebral. Gerakan kelopak mata termasuk penyempitan celah palpebral dalam suatu kantong mata, seperti tindakan chantus lateral melewati chantus (chant : sudut dimata bertemu). Ini akan membantu transport atau gerakan cairan melewati bagian lakrimal.

Lapisan Prekorneal

Kornea harus basah untuk menjadi permukaan mata yang memadai, ketika kurang basah kornea kehilangan permukaannya yang halus dan sifat transparannya. Lapisan prekorneal, bagian

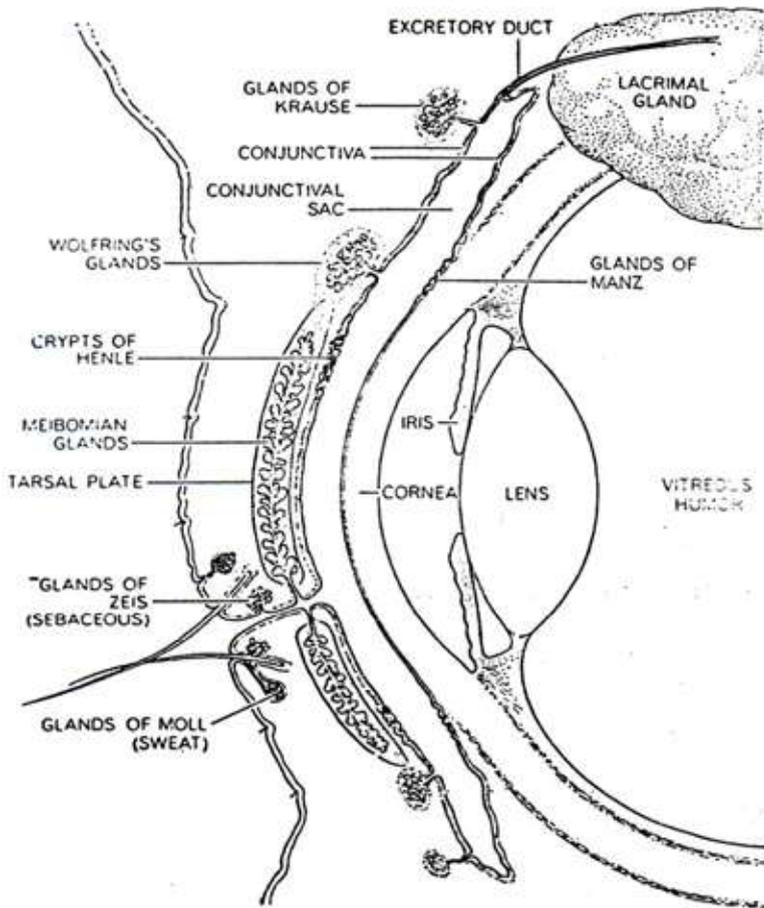
dari larutan air mata, memberikan kelembaban yang penting pada permukaan. Sifat dari lapisan prekorneal tergantung dari kondisi epitel kornea. Lapisan tersebut bercampur dengan sediaan mata berair dan lipid, disusun dari lapisan lipid tipis terluar. Lapisan berair yang tebal ditengah dan suatu lapisan mukoid tipis bagian dalam. Hal ini diperbaharui pada setiap kedipan dan ketika berkedip mengalami tekanan, baik oleh obat atau secara mekanik, akhirnya akan mengering pada potongannya. Ini memperlihatkan tidak berpengaruhnya penambahan konsentrasi hingga 2% NaCl terhadap cairan konjungtiva. pH dibawah 4 atau diatas 9 akan menyebabkan kerusakan lapisan. Lapisan ini mempengaruhi gerakan lensa kontak dan terbentuk cepat dengan mudah pada gelas daripada plastik.

Kornea

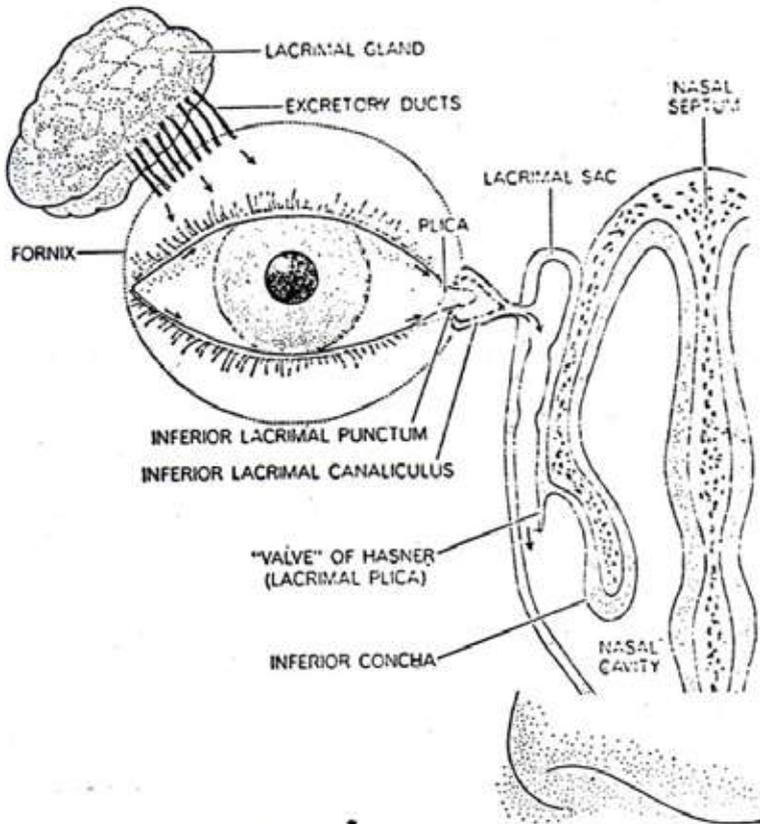
Kornea tebalnya 0,5 – 1 mm terdiri dari struktur berikut (dari depan ke belakang) :

- a. Epitel kornea
- b. Substantia propia (stroma)
- c. Endotel kornea

Kornea transparan untuk mendifusikan cahaya secara luas, besarnya cahaya karena susunan tegak lurus dari sel dan serat dan karena tidak adanya pembuluh darah. Pengaburan kornea mungkin satu dari beberapa faktor termasuk tekanan bola mata sebagai glaukoma; jaringan bebas luka karena dilukai, injeksi atau kekurangan O₂ atau kelebihan air seperti yang dapat terjadi karena pemakaian kontak lensa.

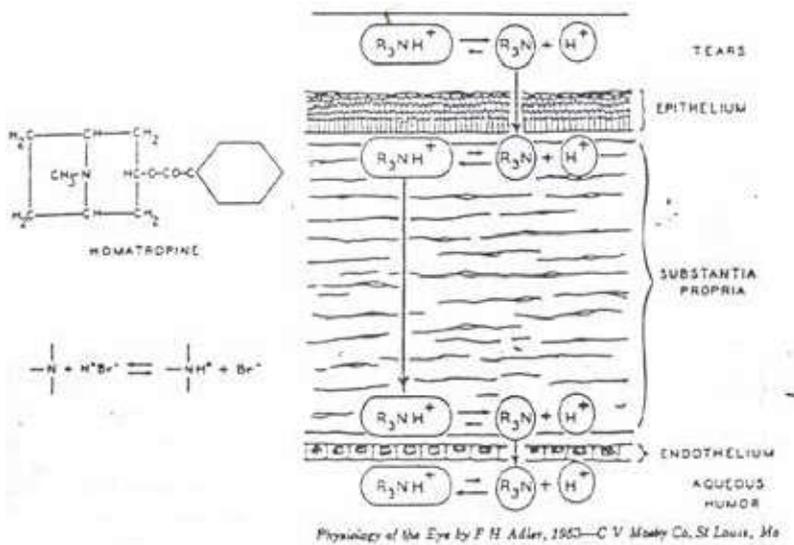


Gambar 8.1. The eye: vertical section.



Gambar 8.2. Nasolacrimal duct.

TEORI KINSEY



Gambar 8.3. The transfer of homatropine through the cornea, according to Kinsey.

Banyak obat mata adalah basa lemah dimana bentuk garamnya digunakan pada mata dalam larutan berair. Karena kemampuan netralisasi dari air mata, pH dari tetes mata dengan cepat dirubah menjadi pH fisiologis. Tergantung dari sifat disosiasi dari alkaloida, sebagian dari garam akan dirubah menjadi bentuk basa bebas yang biasanya lebih larut lemak sehingga ion mudah berdifusi dalam sel epitel yang kaya akan lemak. Bentuk lemak dari alkaloid R_3N melewati lapisan epitel kedalam substantia propria (stroma). Lapisan stroma ini berlapis-lapis, kurang mengandung lipid dan kaya akan air. Obat yang berpenetrasi sebagian akan dirubah menjadi bentuk terprotonisasi tergantung pada pH lingkungan berair pada stroma. Pada saat melewati lapisan lemak endothelium, obat masuk kedalam cairan humor dimana obat akan terdifusi dengan cepat kedalam iris dan badan siliar yaitu tempat dimana obat memberikan aksi farmakologis.

CARA PENGGUNAAN SALEP MATA

- a. Cuci tangan
- b. Buka tutup dari tube
- c. Dengan satu tangan, tarik kelopak mata bagian bawah perlahan-lahan
- d. Sambil melihat keatas, tekan sejumlah kecil salep kedalam kelopak mata bagian bawah ($\pm \frac{1}{4} - \frac{1}{2}$ inci). Hati-hati agar tidak menyentuh ujung tube pada mata, kelopak mata, jari, dan lain-lain.
- e. Tutup mata dengan lembut dan putar bola mata kesegala arah pada saat mata ditutup. Kadang-kadang pengaburan dapat terjadi
- f. Kelopak mata yang tertutup dapat digosok dengan lembut dengan jari untuk mendistribusikan obat melalui fornix
- g. Tutup kembali tube
- h. Hati-hati untuk mencegah kontaminasi tutup tube saat dibuka
- i. Pada saat tube salep dibuka pertama kali, tekan keluar $\frac{1}{4}$ inci salep dan buang karena mungkin terlalu kering
- j. Jangan pernah menyentuh ujung tube dengan permukaan apapun
- k. Jika mempunyai lebih dari satu tube untuk salep mata yang sama, buka satu tube saja
- l. Jika menggunakan lebih dari satu jenis salep mata pada waktu yang sama, tunggu sekitar 10 menit sebelum menggunakan salep lainnya
- m. Untuk memperbaiki aliran dari salep, pegang tube dalam tangan selama beberapa menit sebelum digunakan

- n. Sangat bermanfaat untuk latihan menggunakan salep persis didepan cermin

Salep Mata Harus Steril

- a. Sterilitas merupakan syarat yang paling penting. Larutan mata yang dibuat dapat membawa banyak mikroorganisme, yang paling berbahaya adalah *Pseudomonas aeruginosa*. Infeksi mata dari organisme ini dapat menyebabkan kebutaan, ini khususnya berbahaya untuk penggunaan produk-produk nonsteril pada mata saat kornea terkena. Bahan partikulat dapat mengiritasi mata menghasilkan ketidaknyamanan pada pasien
- b. *Pseudomonas aeruginosa* (*Bacillus pyocyaneus*, *P. pyocyanea*, *Blue Pas bacillus*). Ini merupakan mikroorganisme berbahaya dan oportunistik yang tumbuh baik pada banyak kultur media dan menghasilkan toksin dari produk antibakteri. Cenderung untuk membunuh kontaminan lain dan membiarkan *Pseudomonas aeruginosa* untuk tumbuh pada kultur murni. *Bacillus* gram negatif juga tumbuh pada sediaan mata yang menjadi sumber infeksi serius dari kornea. Ini dapat menyebabkan kehilangan penglihatan pada 24 -48 jam. Pada konsentrasi yang ditoleransi oleh jaringan mata menunjukkan bahwa semua zat antimikroba dapat tidak efektif melawan beberapa strain dari organisme ini.
- c. Mekanisme pertahanan mata menjelaskan dengan sendirinya bahwa sediaan mata harus steril. Air mata tidak seperti darah tidak mengandung antibodi atau mekanisme untuk memproduksinya. Mekanisme utama untuk pertahanan melawan infeksi mata adalah aksi sederhana pencucian dengan air mata dan suatu enzim yang ditemukan dalam air

mata (lizosim) yang mempunyai kemampuan menghidrolisa selubung polisakarida dari beberapa mikroorganisme, satu dari mikroorganisme yang tidak dipengaruhi oleh lizosim dan mampu menyebabkan kerusakan mata yaitu *Pseudomonas aeruginosa* (*Bacillus pyocyamis*). Infeksi serius yang disebabkan mikroorganisme ini ditunjukkan dengan suatu pengujian literatur klinis seperti enukleasi mata dan transplantasi kornea. Penting untuk dicatat bahwa ini bukan mikroorganisme yang jarang, namun juga ditemukan disaluran intestinal, dikulit normal manusia dan dapat menjadi kontaminan yang ada diudara.

CARA PEMBUATAN SALEP MATA

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

- a. Jika bahan obat larut dalam air dan membentuk larutan stabil maka bahan obat dilarutkan dalam jumlah minimum air untuk injeksi, larutan yang dihasilkan kemudian digabungkan dengan basis yang telah dilebur dan campuran diaduk terus-menerus sampai mengental.
- b. Jika bahan obat tidak segera larut dalam air, maka bahan obat dimikronisasi sampai menjadi serbuk yang sangat halus dengan melevigasinya dengan sejumlah kecil basis. Campuran yang dihasilkan digabungkan dengan sisa basis.

CARA MEMASUKKAN SALEP KEDALAM TUBE

Cara yang paling mudah untuk mengisi tube adalah menempatkan salep pada sepotong kertas berlilin atau kertas perkamen kemudian lipat kertas sehingga kedua ujungnya bertemu. Dengan menempatkan batang pengaduk pada ujung lipatan

dan menggulung kertas mengarah kebagian bawah lipatan, salep dalam kertas ditekan menjadi bentuk silinder. Kertas tube kemudian dimasukkan pada bagian belakang yang terbuka besar dari tube yang dapat dilipat dan ketika kertas ditarik keluar melalui jari, salep akan tertahan dan tertinggal didalam tube. Pada saat memasukkan salep, penutup dari tube harus dibuka untuk memungkinkan pengisian yang sempurna. Tube seharusnya diisi sampai jarak 1 inci dari ujung tube sehingga memberikan tempat untuk penutupan tube. Penutupan dilakukan dengan meratakan dasar salep dengan spatula dan melipatnya lebih dari dua kali dan menekannya dengan penjepit khusus tube salep yang dilakukan dengan sepasang pinset.

CARA PENGUJIAN SALEP MATA

a. Uji Kebocoran Salep mata

Pilih 10 tube salep mata dengan segel khusus jika disebutkan. Bersihkan dan keringkan baik-baik permukaan luar tiap tube dengan kain penyerap. Letakkan tube pada posisi horisontal diatas lembaran kertas penyerap dalam oven dengan suhu yang diatur pada $60^{\circ} \pm 3^{\circ}\text{C}$ selama 8 jam. Tidak boleh terjadi kebocoran yang berarti selama atau setelah pengujian selesai, abaikan bekas salep yang diperkirakan berasal dari bagian luar dimana terdapat lipatan dari tube atau dari bagian ulir (tutup tube). Jika terdapat kebocoran pada 1 tube tapi tidak lebih dari 1 tube, ulangi pengujian dengan tambahan 20 tube salep. Pengujian ini memenuhi syarat jika tidak satu pun kebocoran dari 10 tube uji pertama atau kebocoran yang diamati tidak lebih dari 1 atau 30 tube yang diuji.

b. Uji Partikel dan Ukuran

Undang-undang resmi memberikan suatu uji yang dirancang

untuk membatasi tingkat yang dipertimbangkan untuk jumlah atau ukuran yang dapat disetujui untuk partikel yang berbeda yang mungkin terdapat dalam salep mata. Dalam uji ini, keluarkan isi dari 10 tube salep pertamanya lebur dalam cawan petri, kemudian biarkan memadat. Lalu diamati dengan mikroskop berkekuatan rendah yang dilengkapi dengan mikrometer dan lensa okuler untuk partikel yang berukuran 50 μm atau lebih dalam beberapa dimensi. Pengujian memenuhi syarat jika jumlah total dari partikel logam dalam 10 tube tidak lebih dari 50 μm atau tidak lebih dari 1 tube ditemukan mengandung 8 partikel yang sama.

c. Uji Sterilitas

Uji sterilitas dari salep mata dilakukan dengan uji steril atau membran yang menahan bakteri dengan nilai porositas 0,45 atau 0,22 μm . Untuk salep yang larut dalam isopropil miristat (pelarut yang digunakan secara resmi untuk uji sterilitas). Sampel salep dilarutkan dalam pelarut untuk tes steril. Untuk salep yang tidak larut dalam isopropil miristat, disuspensikan pada pembawa berair yang cocok yang mengandung bahan pendispersi dalam prosedur umum yang konvensional.

.....
DAFTAR PUSTAKA

1. Parrot, L.E., (1971), *Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics*, Burgess Publishing Co, USA.
2. Gennaro, A.R., (1998), *Remington's Pharmaceutical Science*, 18th Edition, Marck Publishing Co, Easton.

3. Lachman, L, et al, (1986), *The Theory and Practise of Industrial Pharmacy*, Third Edition, Lea and Febiger, Philadelphia.
4. Turco, S., et al., (1970), *Sterile Dosage Forms*, Lea and Febiger, Philadelphia.
5. Jenkins, G.L., (1969), *Scoville's: The Art of Compounding*, Burgess Publishing Co, USA
6. Sprawk, J. M., (1963), *Prescription Pharmacy*, 2 nd edition, J. B. Lipponcott Company, Philadelphia, Toronto
7. Martin., (1971), *Dispensing of Medication*, Marck Publishing Company, Pensilvania.

TETES MATA

Tetes mata adalah sediaan mata berupa larutan atau suspensi atau larutan berminyak dari alkaloid, garam-garam alkaloid, antibiotik atau bahan-bahan yang ditujukan untuk penggunaan mata dengan cara meneteskan obat ke dalam selaput lendir mata di sekitar kelopak mata dan bola mata yang diformulasi dengan pertimbangan tonisitas, pH, viskositas, stabilitas, sterilisasi, bahan antimikroba dan pengemasan yang baik dan digunakan sebagai antibakterial, anestetik, midriatikum, miotik atau maksud diagnosa.

Syarat-syarat Tetes Mata

Faktor-faktor dibawah ini sangat penting dalam sediaan larutan mata :

- Ketelitian dan kebersihan dalam penyiapan larutan;
- Sterilitas akhir dari collyrium dan kehadiran bahan antimikroba yang efektif

- untuk menghambat pertumbuhan dari banyak mikroorganisme selama penggunaan dari sediaan;
- Isotonisitas dari larutan;
- pH yang sesuai dalam pembawa untuk menghasilkan stabilitas yang optimum

Tetes mata adalah larutan berair atau larutan berminyak yang idealnya harus memiliki sifat-sifat sebagai berikut :

- Seharusnya steril ketika dihasilkan.
- Seharusnya bebas dari partikel-partikel asing.
- Seharusnya bebas dari efek mengiritasi.
- Seharusnya mengandung pengawet yang cocok untuk mencegah pertumbuhan dari mikroorganisme yang dapat berbahaya yang dihasilkan selama penggunaan.
- Jika dimungkinkan larutan berair seharusnya isotonis dengan sekresi lakrimal konsentrasi ion hidrogen sebaliknya cocok untuk obat khusus, dan idelanya tidak terlalu jauh dari netral
- Seharusnya stabil secara kimia.

Sediaan untuk mata terdiri dari bermacam-macam tipe produk yang berbeda. Sediaan ini bisa berupa larutan (tetes mata/pencuci mata), suspensi/salep. Kadang-kadang injeksi mata digunakan dalam kasus khusus. Sediaan mata sama dengan sediaan steril lainnya yaitu harus steril dan bebas dari bahan partikulat. Dengan pengecualian jumlah tertentu dari injeksi mata, sediaan untuk mata adalah bentuk sediaan topikal yang digunakan untuk efek lokal dan karena itu tidak perlu untuk bebas pirogen.

Farmasis seharusnya menyiapkan larutan mata yang :

- Steril

- Dalam pembawa yang mengandung bahan-bahan germisidal untuk meningkatkan sterilitas;
- Bebas dari partikel yang tersuspensi;
- Bahan-bahan yang akurat;
- Isotonik atau sangat mendekati isotonik;
- Dibuffer sebagaimana mestinya;
- Dimasukkan dalam wadah yang steril;
- Dimasukkan dalam wadah yang kecil dan praktis.

Obat yang dimasukkan ke dalam mata harus diformulasi dan disiapkan dengan pertimbangan terhadap tonisitas, pH, stabilitas, viskositas dan sterilisasi. Sterilisasi diinginkan karena kornea dan jaringan lining ruang anterior adalah media yang baik untuk pertumbuhan mikroorganisme dan masuknya cairan mata yang terkontaminasi dalam mata yang trauma oleh kecelakaan atau pembedahan dapat menyebabkan kehilangan penglihatan.

Banyak dari syarat ini saling berkaitan dan tidak dapat dipandang sebagai faktor tersendiri yang dipertimbangkan secara individual. Sterilisasi misalnya, dapat dihubungkan dengan pH, buffer, dan pengemasan. Sistem buffer harus dipertimbangkan dengan pemikiran tonisitas dan dengan pemikiran kenyamanan produk.

Keuntungan Tetes Mata

1. Secara umum larutan berair lebih stabil daripada salep, meskipun salep dengan obat yang larut dalam lemak diabsorpsi lebih baik dari larutan/salep yang obat-obatnya larut dalam air.
2. Tidak mengganggu penglihatan ketika digunakan.
3. USP XXI menggambarkan 48 larutan mata. Dengan

definisi, semua bahan-bahan adalah lengkap dalam larutan, keseragaman tidak menjadi masalah, hanya sedikit pengaruh sifat fisika.

Kerugian Tetes Mata

1. Kerugian yang prinsipil dari larutan mata adalah waktu kontak yang relatif singkat antara obat dan permukaan yang terabsorpsi.
2. Bioavailabilitas obat mata diakui buruk jika larutannya digunakan secara topikal untuk kebanyakan obat kurang dari 1-3% dari dosis yang dimasukkan melewati kornea. Sampai ke ruang anterior.
3. Salep mata umumnya menghasilkan bioavailabilitas yang lebih besar daripada larutan berair.

Penggunaan Tetes Mata

1. Cuci tangan
2. Dengan satu tangan, tarik perlahan-lahan kelopak mata bagian bawah
3. Jika penetesnya terpisah, tekan bola karetnya sekali ketika penetes dimasukkan ke dalam botol untuk membawa larutan ke dalam penetes
4. Tempatkan penetes di atas mata, teteskan obat ke dalam kelopak mata bagian bawah sambil melihat ke atas jangan menyentuhkan penetes pada mata atau jari.
5. Lepaskan kelopak mata, coba untuk menjaga mata tetap terbuka dan jangan berkedip paling kurang 30 detik
6. Jika penetesnya terpisah, tempatkan kembali pada botol dan tutup rapat

7. Jika penetesnya terpisah, selalu tempatkan penetes dengan ujung menghadap ke bawah
8. Jangan pernah menyentuhkan penetes dengan permukaan apapun
9. Jangan mencuci penates
10. Ketika penetes diletakkan diatas botol, hindari kontaminasi pada tutup ketika dipindahkan
11. Ketika penetes adalah permanen dalam botol, ketika dihasilkan oleh industri farmasi untuk farmasis, peraturan yang sama digunakan menghindari kontaminasi
12. Jangan pernah menggunakan tetes mata yang telah mengalami perubahan warna
13. Jika anda mempunyai lebih dari satu botol dari tetes yang sama, buka hanya satu botol saja
14. Jika kamu menggunakan lebih dari satu jenis tetes mata pada waktu yang sama, tunggu beberapa menit sebelum menggunakan tetes mata yang lain
15. Sangat membantu penggunaan obat dengan latihan memakai obat didepan cermin
16. Setelah penggunaan tetes mata jangan menutup mata terlalu rapat dan tidak berkedip lebih sering dari biasanya karena dapat menghilangkan obat dari tempat kerjanya.

Karakteristik Sediaan Mata

1. Kejernihan

Larutan mata adalah bebas dari partikel asing dan jernih secara normal diperoleh dengan filtrasi, pentingnya peralatan filtrasi dan tercuci baik sehingga bahan-bahan partikulat tidak dikontribusikan untuk larutan dengan desain peralatan

untuk menghilangkannya. Pengerjaan yang teliti dalam lingkungan bersih. Penggunaan laminar air flow dan harus tidak tertumpah akan memberikan kebersamaan untuk penyiapan larutan jernih bebas partikel asing. Dalam beberapa permasalahan, kejernihan dan streilitas dilakukan dalam langkah filtrasi yang sama. Ini penting dilakukan untuk larutan jernih sama fungsinya untuk pembersihan wadah dan tutup. keduanya, wadah dan tutup harus bersih, steril dan tidak tertumpahkan. Wadah dan tutup tidak membawa partikel dalam larutan selama kontak lama sepanjang penyimpanan. Normalnya dilakukan uji sterilitas.

2. Stabilitas

Stabilitas obat dalam larutan, seperti produk tergantung pada sifat kimia bahan obat, pH produk, metode penyimpanan (khususnya penggunaan suhu), zat tambahan larutan dan tipe pengemasan. Obat seperti pilokarpin dan fisostigmin aktif dan cocok pada mata pada pH 6.8 namun demikian, pH stabilitas kimia “(atau kestabilan) dapat diukur dalam beberapa hari atau bulan. Dengan obat ini, bahan kehilangan stabilitas kimia kurang dari 1 tahun. Sebaliknya pH 5, kedua obat stabil dalam beberapa tahun. Tambahan untuk pH optimal, jika sensitivitas oksigen adalah satu faktor, stabilitas adekuat diinginkan antioksidan. kemasan plastik, polietilen densitas rendah “Droptainer” memberikan kenyamanan pasien, dapat meningkatkan deksimal untuk kestabilan dengan pelepasan oksigen menghasilkan dekomposisi oksidatif bahan-bahan obat.

3. Buffer dan pH

Idealnya, sediaan mata sebaiknya pada pH yang ekuivalen dengan cairan mata yaitu 7,4. Dalam prakteknya, ini jarang

dicapai. mayoritas bahan aktif dalam optalmology adalah garam basa lemah dan paling stabil pada pH asam. ini umumnya dapat dibuat dalam suspensi kortikosteroid tidak larut suspensi biasanya paling stabil pada pH asam.

pH optimum umumnya diinginkan daam merancang sediaan tetes mata. Sistem buffer diseleksi agar mempunyai kapasitas adekuat untuk memperoleh pH dengan range stabilitas untuk durasi umur produk. Kapasitas buffer adalah kunci utama situasi ini.

4. Tonisitas

Tonisitas berarti tekanan osmotik yang diberikan oleh garam-garam dalam larutan berair, larutan mata adalah isotonik dengan larutan lain ketika magnetudo sifat koligatif larutan adalah sama. larutan mata dipertimbangkan isotonik ketika tonisitasnya sama dengan 0,9% larutan NaCl. Sebenarnya mata lebih toleran terhadap variasi tonisitas. Maka biasanya dapat mentoleransi larutan sama untuk range 0,5%-1,8% NaCl. Memberikan pilihan, isotonisitas selalu dikehendaki dan khususnya penting dalam larutan intraokuler. Namun demikian, ini tidak dibutuhkan ketika total stabilitas produk dipertimbangkan.

5. Viskositas

USP mengizinkan penggunaan bahan pengkhelat viskositas untuk memperpanjang lama kontak dalam mata dan untuk absorpsi obat dan aktivitasnya. Bahan-bahan seperti metilselulosa, polivinil alkohol dan hidroksi metil selulosa ditambahkan secara berkala untuk meningkatkan viskositas. Para peneliti telah mempelajari efek peningkatan viskositas dalam waktu kontak dalam mata. umumnya viskositas meningkat 25-50 cps yang signifikan meningkat lama kontak

dalam mata.

6. Additives atau bahan tambahan

Penggunaan bahan tambahan dalam larutan mata diperbolehkan, namun demikian pemilihan dalam jumlah tertentu. Antioksidan, khususnya Natrium Bisulfat atau metabisulfat, digunakan dengan konsentrasi sampai 0,3%, khususnya dalam larutan yang mengandung garam epinefrin. Antioksidan lain seperti asam askorbat atau asetilsistein juga digunakan. Antioksidan berefek sebagai penstabil untuk meminimalkan oksidasi epinefrin.

Penggunaan surfaktan dalam sediaan mata dibatasi hal yang sama. surfaktan nonionik, kelas toksis kecil seperti bahan campuran digunakan dalam konsentrasi rendah khususnya suspensi dan berhubungan dengan kejernihan larutan.

Penggunaan surfaktan, khususnya beberapa konsentrasi sebaiknya signifikan dengan karakteristik bahan-bahan. surfaktan nonionik, khususnya dapat bereaksi dan mengadsorpsi komponen pengawet antimikroba dan inaktif sistem pengawet.

Surfaktan kationik digunakan secara bertahap dalam larutan mata tetapi hampir invariabel sebagai pengawet antimikroba. benzalkonium klorida dalam range 0,01-0,02% dengan toksisitas faktor pembatas konsentarsi. Benzalkonium klorida sebagai pengawet digunakan dalam jumlah besar dalam larutan dan suspensi mata komersial.

Bahaya Obat Nonsteril

Pseudomonas aeruginas (*B. pyocyaneus*; *P. pyocyanea*; *Blue pas bacillus*) ini merupakan mikroorganisme berbahaya dan oportunistis yang tumbuh baik pada kultur media yang

menghasilkan toksin dan zat/produk antibakteri dimana cenderung untuk membunuh kontaminan lain dan membiarkan *Pseudomonas aeruginosa* untuk tumbuh pada kultur murni. Bacillus gram negatif menjadi sumber dari infeksi yang serius pada kornea. Ini dapat menyebabkan kehilangan penglihatan pada 24-48 jam.

Mengapa Tetes Mata Harus Isotonis

Isotonisitas dalam larutan mata. Ketika sekresi lakrimal sekarang dipertimbangkan untuk mempunyai tekanan osmotik yang sama sebagai cairan darah, dan kemudian menjadi isotonis dengan 0,9% larutan natrium klorida, perhitungan untuk penyiapan larutan mata isotonis telah disederhanakan. Farmasis selanjutnya selalu menuntut, sebagai bagian dari praktek profesionalnya, untuk menyiapkan larutan mata yang isotonis.

Tonisasitas adalah tekanan osmotik yang diberikan oleh garam dalam larutan berair. Larutan mata adalah isotonik dengan cairan lain ketika magnetudo sifat koligatif larutan adalah sama. Larutan yang dipertimbangkan isotonik ketika tonisasitasnya sama dengan larutan NaCl 0,9%.

Mata biasanya dapat mentoleransi larutan yang ekuivalen dalam rentang 0,5-1,8% NaCl. Memberikan pilihan, isotonisitas selalu diinginkan dan khususnya penting dalam larutan intraokuler. Namun demikian, ini tidak dibutuhkan menjadi perkara yang berlebihan ketika total stabilitas produk dipertimbangkan.

Tonisasitas berarti tekanan osmotik yang dihasilkan oleh larutan dari keberadaan padatan terlarut atau tidak larut. Cairan mata dan cairan tubuh lainnya memberikan tekanan osmotik sama dengan garam normal atau 0,9% larutan NaCl.

Larutan yang mempunyai jumlah bahan terlarut lebih besar daripada cairan mata disebut hipertonik. Sebaliknya, cairan yang mempunyai sedikit zat terlarut mempunyai tekanan osmotik lebih rendah disebut hipotonik. Mata dapat mentoleransi larutan yang mempunyai nilai tonisitas dalam range dari ekuivalen 0,5% sampai 1,6% NaCl tanpa ketidaknyamanan yang besar.

Tonisitas pencuci mata mempunyai hal penting lebih besar daripada tetes mata karena volume larutan yang digunakan. Dengan pencuci mata dan dengan bantuan penutup mata, mata dicuci dengan larutan kemudian kemampuan cairan mata untuk mengatur beberapa perbedaan tonisitas. Jika tonisitas pencuci mata tidak mendekati cairan mata, dapat menghasilkan nyeri dan iritasi.

Dalam pembuatan larutan mata, tonisitas larutan dapat diatur sama cairan lakrimal dengan penambahan zat terlarut yang cocok seperti NaCl. Jika tekanan osmotik dari obat diinginkan konsentrasi melampaui cairan mata, tidak ada yang dapat dilakukan jika konsentrasi obat yang diinginkan dipertahankan, ketika larutan hipertonik. Contohnya 10 dan 30% larutan natrium sulfasetamid adalah hipertonik, konsentrasi kurang dari 10% tidak memberikan efek klinik yang diinginkan. Untuk larutan hipotonik sejumlah metode disiapkan untuk menghitung jumlah NaCl untuk mengatur tonisitas larutan mata, salah satu metodenya adalah metode penurunan titik beku.

pH Cairan Mata

Ada persetujuan umum tentang konsentrasi ion hidrogen dari cairan lakrimal adalah mendekati netral. Namun demikian, variasi nilai telah dilaporkan oleh beberapa peneliti. Kemudian Hasford dan Hicks, Buchr dan Baeschlin, Feldman, Dekking, Byleveld,

van Grosz dan Hild dan Goyan dilaporkan telah menemukan pH cairan mata berhubungan dengan darah. Yang lain telah mendapatkan nilai yang berbeda yaitu Gyorffy dari 6,3-8,4, Lipschultz 8,0, Oguchi dan Nakasima dari 8,4-8,6. federsen-Bjergaard menemukan pH cairan lakrimal dari sepuluh orang normal dan menemukan nilai 8,2. Mereka membuat ketentuan dengan cara kolorimetri dan elektrometri, dan ditemukan hasil yang sama pada kedua metode. Hind dan Goyan dalam penelitian terakhir, menemukan pH air mata adalah 7,4. Berdasarkan hal itu, pH cairan lakrimal sekurang-kurangnya 7,4 dan mungkin lebih alkali. Konsentrasi ion hidrogen dari cairan mata berkisar 7,2-7,4.

Sekresi lakrimal mempunyai nilai pH antara 7,2-7,4 dan mempunyai kapasitas membuffer yang tinggi. Akibatnya, mata dapat mentoleransi larutan yang mempunyai nilai pH dari 3,5-10, mereka tidak didapar dengan kuat ketika cairan mata akan dengan cepat memperbaiki nilai pH normal dari mata.

pH Sediaan Mata

pH dari larutan mata sebaiknya antara 4,5 dan 9.

Dalam banyak perumpamaan, kita dapat mencapai obat dengan seratus kali lebih stabil pada pH 5,0 dan kemudian pH 7,0.

Larutan lakrimal normalnya pH 7,4 dengan rentang 5,2-8,3. Ini masih bisa ditoleransi oleh larutan mata dengan range pH ini, disebabkan oleh (1) volume kecil larutan, (2) buffer cairan mata, dan (3) peningkatan produksi air mata.

PEWADAHAN

Tipe wadah yang biasa digunakan untuk tetes mata adalah vertikal dilipat ambar atau gelas botol hijau layak dengan tutup bakelite

yang membawa tube tetes dengan sebuah pentil dan kemampuan untuk ditutup sebagaimana untuk menahan mikroorganisme. Sifat-sifat yang penting sebagai berikut :

1. Wadah dilengkapi dengan uji untuk membatasi alkali gelas. Copper (1963) menunjukkan bahwa kadang-kadang botol dapat dibebaskan tetapi tube tetes tidak. Ini dapat dicontohkan oleh tetes mata fisostigmin dalam larutan dalam botol tidak berwarna tetapi pada tube tetes berwarna merah muda.
2. Wadah melindungi isi bahan terhadap cahaya. Banyak bahan obat sensitif terhadap cahaya.
3. Wadah mempunyai segel yang memuaskan. Norton (1963) menunjukkan test warna.
4. Pentil karet atau pentil dari bahan-bahan lain adalah penyerap dan sebaiknya dijenuhkan dengan pengawet yang digunakan dalam larutan mata dimana mereka digunakan.
5. Wadah menyiapkan penetes yang siap digunakan dan melindungi terhadap kerusakan dan kontaminasi.
6. Mereka dilengkapi dengan pengaturan racun. Banyak obat mata adalah racun.
7. Wadah non gelas tidak bereaksi dengan obat-obat atau partikel lain yang menjadi isi larutan.

Wadah untuk larutan mata. Larutan mata sebaiknya digunakan dalam unit kecil, tidak pernah lebih besar dari 15 ml dan lebih disukai yang lebih kecil. Botol 7,5 ml adalah ukuran yang menyenangkan untuk penggunaan larutan mata. Penggunaan wadah kecil memperpendek waktu pengobatan akan dijaga oleh pasien dan meminimalkan jumlah pemaparan kontaminasi.

Larutan mata disiapkan secara terus-menerus dikemas dalam wadah tetes (droptainers) polietilen atau dalam botol tetes gelas. Untuk mempertahankan sterilitas larutan, wadah harus steril. Wadah polietilen disterilkan dengan etilen oksida, sementara penetes gelas dapat dengan dibungkus dan diotoklaf. Secara komersial disiapkan unit dosis tunggal dengan volume 0,3 ml atau kurang dikemas dalam tube polietilen steril dan disegel dengan pemanasan.

Wadah gelas sediaan mata tradisional dengan dilengkapi penetes gelas telah dilengkapi hampir sempurna dengan unit penetes polietilen densitas rendah yang disebut "Droptainer". Hanya sejumlah kecil wadah gelas yang masih digunakan, biasanya karena pembatasan sterilitas. Larutan intraokuler volume besar 250-500 ml telah dikemas dalam gelas, tetapi bahkan sediaan parenteral mulai dikemas dalam pabrik khusus wadah polietilen/polipropilen. Satu yang masih perlu dipikirkan adalah wadah plastik, biasanya polietilen densitas rendah, yang dapat digantikan dengan gelas. Wadah plastik adalah permeabel terhadap beberapa bahan termasuk cahaya dan air. Wadah plastik dapat mengandung variasi bahan-bahan ekstraneous seperti bahan pelepas jamur, antioksidan, reaksi quenchers dan yang mirip, siap dapat menggunakan plastik dalam wadah larutan. Lem label, tinta dan warna juga dapat berpenetrasi polietilen dengan cepat, sebaliknya bahan-bahan menguap dapat menyerap dari larutan ke dalam atau melalui wadah plastik.

Wadah gelas memberikan bahan yang menyenangkan untuk penyediaan terus-menerus larutan mata. Tipe I digunakan. Wadah sebaiknya dicuci dengan air destilasi steril kemudian disterilisasi dengan autoklaf. Penetes baku disterilkan dan dikemas dalam blister pack yang menyenangkan.

KOMPOSISI TETES MATA

Selain bahan obat, tetes mata dapat mengandung sejumlah bahan tambahan untuk mempertahankan potensi dan mencegah peruraian. Bahan tambahan itu meliputi :

- Pengawet
Sebagaimana yang telah dikatakan, ada bahan untuk mencegah perkembangan mikroorganisme yang mungkin terdapat selama penggunaan tetes mata. Larutan untuk tetes mata khusus, yang paling banyak tetes mata dan yang lain menggunakan fenil merkuri nitrat, fenil etil alkohol dan benzalkonium klorida.
- Isotonisitas dengan Sekresi Lakrimal
NaCl normalnya digunakan untuk mencapai tekanan osmotik yang sesuai dengan larutan tetes mata.
- Oksidasi Obat
Banyak obat mata dengan segera dioksidasi dan biasanya dalam beberapa kasus termasuk bahan pereduksi. Natrium metasulfit dalam konsentrasi 0,1% umumnya digunakan untuk tujuan ini.
- Konsentrasi Ion Hidrogen
Butuh untuk kestabilan konsentrasi ion hidrogen, dan beberapa buffer telah digambarkan. Natrium sitrat digunakan dalam tetes mata fenilefrin.
- Bahan Pengkhelat
Ketika ion-ion dan logam berat dapat menyebabkan peruraian obat dalam larutan digunakan bahan pengkhelat yang mengikat ion dalam kompleks organik, akan memberikan perlindungan. Na_2EDTA , satu yang paling dikenal sebagai pengkhelat.

- Viskositas

Untuk menyiapkan larutan kental dengan memberi aksi yang lama pada larutan mata dengan tetap kontak lebih lama pada permukaan mata, bahan pengental dapat digunakan, metilselulosa 1% telah digunakan untuk tujuan ini.

PERHITUNGAN DAPAR

R/ Tiap ml tetes mata mengandung :

Zink Sulfat	2,5 mg
Asam borat	37,11 %
Borax	0,129 %
Gliserin	1,9 %
Benzalkonium klorida	0,001 %
Aqua Pro Injeksi	ad 1 ml

$$\text{pH} = 6,3$$

$$\text{H}_3\text{BO}_3 = 0,187 \text{ g}$$

$$\text{Na B}_4\text{O}_7 \cdot 10 \text{ H}_2\text{O} = 3,975 \cdot 10^{-3} \text{ g}$$

$$M\text{H}_3\text{BO}_3 = \frac{g}{BM \times L} = \frac{0,187}{61,83 \times 0,01} = 0,302M$$

$$M\text{NaB}_4\text{O}_7 \times 10\text{H}_2\text{O} = \frac{3,975 \times 10^{-3}}{381,37 \times 0,01} = \frac{0,187}{61,83 \times 0,01} = 0,001M$$

$$\text{pKa dapar borat} = 9,24$$

$$\text{pKa} = \log \text{Ka}$$

$$\text{Ka} = \log^{-\text{pKa}}$$

$$= 10^{-9,24}$$

$$= 5,754 \cdot 10^{-10}$$

pH dapar borat = 6,3

$$\begin{aligned} [H_3O^+] &= -\text{antilog pH} \\ &= -\text{antilog } 6,3 \\ &= 5,01 \cdot 10^{-7} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} C &= C \text{ Na B}_4\text{O}_7 \cdot 10 \text{ H}_2\text{O} + C \text{ H}_3\text{BO}_3 \\ &= 0,01 + 0,302 \\ &= 0,303 \text{ M} \end{aligned}$$

Kapasitas Dapar

$$\begin{aligned} B &= 2,3 \times C \times \frac{[H_3O^+]Ka}{[(H_3O^+)Ka]^2} \\ &= 2,3 \times 0,303 \times \frac{(5,01 \times 10^{-7})(5,754 \times 10^{-10})}{[(5,01 \times 10^{-7})(5,754 \times 10^{-10})]^2} \\ &= 0,7985 \text{ grek/l} \end{aligned}$$

Untuk sediaan pH 6

$$[H^+] = -\log 6 = 10^{-6}$$

$$0,7985 = \frac{2,3 \times C \times (5,754 \times 10^{-10})10^{-6}}{[(5,754 \times 10^{-10})(10^{-6})]^2}$$

$$C = 6,036 \text{ M}$$

$$6 = pKa + \log \frac{[garam]}{[asam]}$$

$$6 = 9,24 + \log \frac{[garam]}{[asam]}$$

$$\log \frac{[garam]}{[asam]} = -3,24$$

$$\frac{[garam]}{[asam]} = 5,754 \times 10^{-4}$$

$$C = [\text{as. borat}] + [\text{borax}]$$

$$6,036 = [\text{as. borat}] + 5,754 \cdot 10^{-4} [\text{borax}]$$

$$(1 + 5,754 \cdot 10^{-4}) \text{As. borat} = 6,036$$

$$\begin{aligned} \text{As. borat} &= \frac{6,036}{1,0057} \\ &= 6,002 \text{ M} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} [\text{borax}] &= [\text{as. borat}] \times 5,75 \cdot 10^{-4} \\ &= 6,002 \times 5,75 \cdot 10^{-4} \\ &= 34,5115 \cdot 10^{-4} \text{ M} \end{aligned}$$

$$[\text{as. borat}] = 6,002 \text{ M}$$

$$\begin{aligned} g &= m \times \text{BM} \times L \\ &= 6,002 \times 61,83 \times 1 \\ &= 371,1 \text{ g} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \% \text{ b/v} &= 371,1 \text{ g} / \text{L} \\ &= 371,11 \text{ g} / 100 \text{ ml} \\ &= 37,11 \% \end{aligned}$$

$$[\text{borax}] = 0,34 \cdot 10^{-2} \text{ M}$$

$$\begin{aligned} g &= M \times \text{BM} \times L \\ &= 0,34 \cdot 10^{-2} \times 381,37 \times 1 \\ &= 1,2954 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \% \text{ b/v} &= 1,2954 \text{ g} / \text{L} \\ &= 0,129 \text{ g} / 100 \text{ ml} \\ &= 0,129 \% \end{aligned}$$

.....

DAFTAR PUSTAKA

1. Parrot, L.E., (1971), *Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics*, Burgess Publishing Co, USA.
2. Gennaro, A.R., (1998), *Remington's Pharmaceutical Science*, 18th Edition, Marck Publishing Co, Easton.
3. Lachman, L, et al, (1986), *The Theory and Practise of Industrial Pharmacy*, Third Edition, Lea and Febiger, Philadelphia.
4. Turco, S., et al., (1970), *Sterile Dosage Forms*, Lea and Febiger, Philadelphia.
5. Jenkins, G.L., (1969), *Scoville's: The Art of Compounding*, Burgess Publishing Co, USA
6. Martin., (1971), *Dispensing of Medication*, Marck Publishing Company, Pensilvania.

BAB 10

TETES HIDUNG

Larutan untuk digunakan pada hidung disebut juga spray atau collunaria atau tetes hidung didefinisikan sebagai larutan berair atau berminyak yang dimaksudkan untuk penggunaan topikal atau daerah nasofaring.

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

Cairan pembawa umumnya digunakan air. Cairan pembawa sedapat mungkin mempunyai pH antara 5,5 sampai 7,5, kapasitas dapar sedang, isotonis atau hampir isotonis.

Zat pensuspensi dapat digunakan sorbitan, polisorbitat atau surfaktan lain yang cocok, kadar tidak boleh lebih dari 0,01% b/v.

Zat pendapar dapat digunakan dapar yang cocok dengan pH 6,5 dan dibuat isotonis menggunakan natrium klorida secukupnya.

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.

JENIS-JENIS SEDIAAN HIDUNG

1. Larutan (spray, tetes hidung, collunaria)

Paling banyak sediaan untuk penggunaan lokal untuk rongga hidung adalah larutan berair. Meskipun petrolatum cair sering digunakan pada waktu silam, larutan minyak jarang digunakan dan tidak direkomendasikan untuk penggunaan pada hidung. Minyak, khususnya minyak mineral berbahaya dan telah dibuktikan dapat menyebabkan pneumonia lipoid atau pneumonia inspirasi-minyak sehingga aspirasi atau inspirasi dalam beberapa cairan. Minyak ini selalu bercampur dengan aksi silia hidung dan tidak membebaskan obat yang tidak larut.

Pembawa untuk larutan hidung sebaiknya :

- a. Mempunyai pH dalam rentang 5,5-7,5, lebih dipilih kurang dari 7.
- b. Mempunyai kapasitas buffer yang baik.
- c. Isotonik atau mendekati isotonik.
- d. Tidak mengubah viskositas normal mukus.
- e. Dapat bercampur dengan gerakan silia normal dan bahan ionik sekresi nasal.
- f. Dapat bercampur dengan bahan aktif.
- g. Cukup stabil untuk menyimpan aktivitas diperpanjang, sepanjang penggunaan pasien sendiri.

- h. Mengandung pengawet untuk menekan pertumbuhan bakteri yang mungkin ada melalui penetes.

Paling banyak larutan untuk hidung yang menggunakan penetes, atomizer atau kemasan spray. Botol gelas ambar konvensional dengan penetes obat atas sebaiknya digunakan untuk obat tetes. Pasien seharusnya diberitahu untuk menyandarkan punggungnya sementara memiringkan kepalanya ke belakang. Penetes sebaiknya ditempatkan tepat masuk dalam nostril dan sejumlah dosis larutan diteteskan kedalam hidung. Setelah pengobatan keduanya, pasien sebaiknya tetap pada posisi ini 2-4 menit untuk membiarkan obat berpenetrasi ke dalam sinus. Penetes hendaknya dibilas dengan air hangat dan dikeringkan dengan tissue sebelum menempatkannya kembali ke botol penetes.

Kemasan spray plastik tersedia untuk pembuatan resep dengan instruksi “spray”. Pasien sebaiknya diberitahukan untuk menjaga kepala tetap lurus atau membengkokkan kepala sedikit ke depan. Ujung nozzle kemudian ditempatkan ke dalam nostril dengan baik. Wadah spray ditekan secara lembut sementara pasien bernafas perlahan. Nozzle hendaknya dibilas dengan air dan kemudian dikeringkan dengan tissue sebelum digunakan.

Salep dan Jelly

Antibakteri, pengawet dan salep topikal sebagai penyegar kadang-kadang digunakan untuk pengobatan inflamasi, kondisi dermatologi dan celah vestibula hidung. Jelli larut air jarang digunakan untuk pengobatan vasokonstriktor (Jelly efedrin) atau anestesi lokal (jelly Pramoxine) paling tinggi dalam kanal nasal ketika aksi diperpanjang diinginkan. Jelli-jelli ini disusun dari tragakan, metil selulosa, dan bahan-bahan bercampur air. Sediaan basis minyak sebaiknya tidak digunakan dalam basis umum.

Inhalan

Obat-obat atau kombinasi obat yang oleh dengan tekanan uap tinggi dapat membawa udara dengan segera ke dalam rongga hidung. Mentol, eukaliptol, dan timol secara luas digunakan dalam inhaler OTC. Propel Hexedril, vasokonstriktor menguap merupakan bahan aktif yang secara luas digunakan untuk sediaan hidung (Benzedrex inhaler).

Inhaler Hidung Bertekanan

Beberapa produk inhaler bertekanan tersedia untuk penggunaan kortikosteroid untuk membran hidung. Farmasis hendaknya secara hati-hati menginformasikan kepada pasien dalam penggunaan dosis tetes hidung untuk memastikan keefektifan dan kelengkapan. Hidung sebaiknya menghembuskan untuk membersihkan nostril dimana inhaler dikocok dengan segera sebelum digunakan. Biasanya, inhaler dimasukkan ke hidung, kepala dimiringkan ke belakang dan potongan plastik nasal (nozzle) secara hati-hati dimasukkan ke dalam satu nostril. Lubang hidung yang satu ditutup menggunakan tekanan jari. Sementara bernafas perlahan melalui nostril. Canister ditekan ke bawah secara hati-hati antara jari dan jempol untuk membebaskan dosis obat. Kemudian pasien hendaknya bernafas melalui mulut. Prosedur ini diulang untuk lubang hidung lain. Memastikan dengan mengocok lagi inhaler sebelum digunakan.

Anatomi dan Fisiologi Hidung

Proetz, seorang penulis fisiologi hidung menyatakan bahwa semua penyakit infeksi pada batang hidung disebabkan oleh satu sumber yaitu kegagalan menyaring dan membersihkan.

Seperti berulang kali ia tekankan bahwa kelembaban adalah hal penting dalam mekanisme pertahanan utama hidung yang baik-pergerakan silia yang secara konstan menarik lapisan mukosa ke belakang ke arah nasofaring. Bagian besar lubang hidung dilindungi dengan membran mukosa pernafasan, membran mukosa pernafasan terbatas pada bagian atas dan bagian tengah turbin dalam septum hidung. Epitelium pada bagian hidung mengandung sel-sel silia kolumnar dimana diselingi sel goblet. Bagian terakhir merupakan lubang dan kelenjar mukosa. Lapisan mukus bergerak terus-menerus menuju ke faring dengan aksi pergerakan dari silia.

Karakteristik lain dari membran mukosa adalah mempunyai jaringan kapiler yang sangat banyak dalam epitelium dan di sekitar kelenjar. Jaringan kapiler ini menghubungkan sistem vena superfisial pada sistem arteri yang lebih dalam. Vena balik merupakan ruangan darah superfisial menuju pleksus vena yang lebih dalam dan biasanya sangatlah besar seperti membentuk sinus yang besar.

Kelenjar mukosa bersekresi terus-menerus melalui proses grandular secara aktif, bukan melalui proses pasif, eksudatif atau transudatif. Dengan ini menginjeksikan fluoresensi secara intravena. Ingelsted dan Ivstam telah menunjukkan bahwa obat fluoresensi ini tidak dapat dideteksi dalam sekresi hidung normal, meskipun ditransfer dari darah ke dalam cairan intestinal, saliva dan cairan berair dan air mata. Pasien dengan rhinitis alergi kronis mengalami hal yang sama, tapi pasien rhinitis atau sinusitis akut, zat warna tersebut masuk melalui sekresi hidung dengan mudah seperti eksudasi. Pada demam Hay akut derajat fluoresensi menunjukkan bahwa adanya peningkatan baik pada aktivitas eksudasi glandular. Mukus juga merupakan perlindungan pada

mukosa itu sendiri. Jika larutan histamin ditempatkan dalam hidung tanpa merusak lapisan mukosa, tidak terjadi fluoresensi. Bagaimanapun jika mukus dihilangkan fluoresensi ditandai dengan saluran nasal dan mukosa menjadi banyak. Pemberian parenteral antihistamin telah terbukti menghambat reaksi inflamasi ini. Lapisan mukosa merupakan lapisan sekresi yang berlapis-lapis yang melindungi membran mukosa pada traktus pernafasan bagian atas dan memperluasnya di atas permukaan saluran hidung, sinus paranasal, trakea, faring, esofagus dan ke dalam perut. Lapisan mukosa bergerak terus-menerus, bergerak melalui aksi silia. Arah aliran mukus masuk menuju nasofaring.

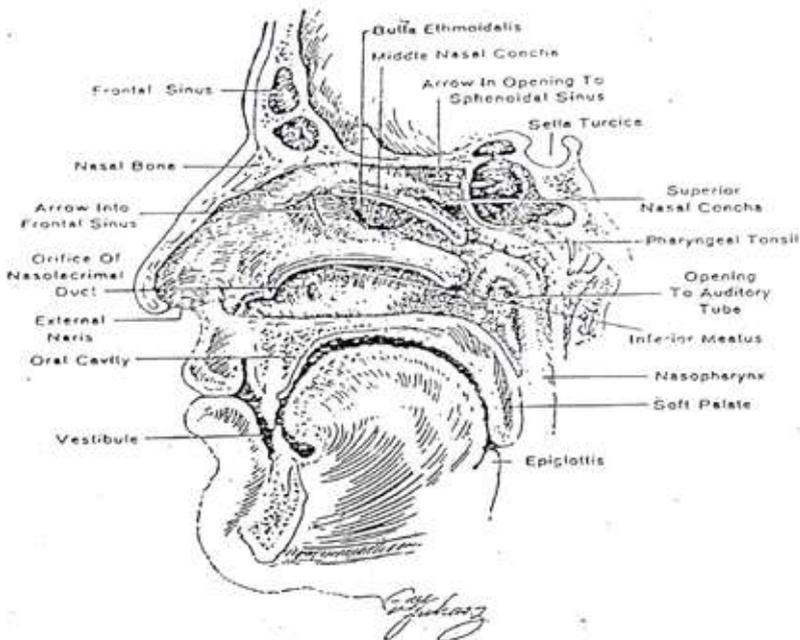
Mukus merupakan sistem mukoprotein yang agak kental, pseudoplastik. Di bawah kondisi normal benda-benda asing seperti debu, bakteri, serbuk atau tetesan minyak terperangkap dalam lapisan dan dikeluarkan dari hidung menuju nasofaring. Komposisi mukus hidung tidak diketahui secara tepat karena tidak mungkin untuk mendapatkan sampel yang cocok untuk analisis kimia.

Mukoprotein telah ditemukan mengandung rantai polimer glukosamin dan atau asam glukoronat sebagai komponen protein. Ikatan ini dapat berupa ikatan ionik, ekuivalen (ester anhidrida, hidrogen dan ikatan-ikatan lainnya). Mukus hidung, dikatakan 6 kali lebih kental dari mukus lambung.

Viskositas sekresi hidung penting untuk keefektifan aksi silia. Bila terlalu tipis atau terlalu tebal silia tidak mampu untuk menggerakkan lapisan mukus. Anderson dan Rubin percaya bahwa sedikitnya 20% kasus hidung gejalanya meningkat karena peningkatan viskositas yang menyebabkan kekeringan. Banyak hal yang dapat meningkatkan atau menurunkan produksi mukus

diantaranya temperatur, debu dan alergi, obat (atropin), stimulasi atau depresi dan serangan virus.

pH normal sekresi hidung kira-kira 5,5-6,5. pH cenderung lebih meningkat menuju alkali dengan kondisi tertentu seperti dingin umumnya, rhinitis, sinusitis dan lain-lain. Sekresi nasal muncul yang mempunyai sedikit kapasitas dapar dan terus menerus penggunaan sediaan yang mempunyai nilai pH beberapa unit menghilangkan nilai yang dapat mengiritasi dan menyebabkan kerusakan jaringan. Sediaan hidung alkali sebaiknya tidak digunakan untuk kondisi inflamasi akut ketika hanya membuat keadaan menjadi lebih baik untuk mentoleransi variasi tonisitas yang relatif besar, larutan isotonis (0,9% NaCl) tampak dapat bercampur dan tidak mengiritasi hidung, sementara sangat hipo atau larutan hipertonik dapat menyebabkan iritasi.



Gambar 10.1. Anatomi Hidung Manusia

ABSORPSI OBAT PADA HIDUNG

Terdapat sejumlah kasus dimana absorpsi obat dibutuhkan pada kondisi saat injeksi parenteral atau pemberian rektal tidak praktis. Pemberian obat pada pasien yang mual dan muntah memiliki kerugian nyata yaitu kesulitan menelan obat dan menahan obat dan relatif lambat. Rute intranasal tampaknya cukup ideal untuk tujuan ini karena kenyamanan dan kemudahan pemberian.

Tanndorf mempelajari absorpsi hiosin dan atropin dari mukosa hidung manusia. Mereka menggunakan derajat penghambatan produksi saliva sebagai test untuk sejumlah obat yang diabsorpsi. Penemuan mereka menunjukkan kegunaan pemberian nasal untuk penggunaan obat dan rute pemberian obat.

Dalam semua kasus produksi saliva secara signifikan berkurang di bawah level kontrol, diikuti pembalikan menuju level normal. Kapsul yang diberikan secara oral memberikan respon yang paling lambat, diikuti oleh penggunaan cairan oral. Penundaan dalam kasus ini tampaknya tergantung pada waktu yang dibutuhkan untuk melarutkan kapsul dan garam alkaloid padat.

Injeksi subkutan memberikan respon yang paling nyata dan cepat, dan penggunaan pada hidung menempati posisi tengah. Pemberian hiosin dalam garam normal dengan spray tidak menghasilkan respon sebaik penggunaan pada tetes hidung. Bagaimanapun, ketika 0,01% natrium lauril sulfat ditambahkan, pengurangan tegangan permukaan membiarkan obat berdifusi dengan cepat ke daerah absorpsi, dimana obat diabsorpsi dengan baik atau sedikit lebih baik daripada tetes hidung. Bagaimanapun, pemberian dosis obat yang tepat dengan penggunaan spray ditemukan agak sulit.

Penelitian tambahan terhadap kelompok yang termasuk pemberian sublingual, yang ditemukan lebih baik daripada rute nasal maupun subkutan dan hanya sedikit lebih baik daripada pemberian oral. Tidak ada komplikasi sekunder yang ditemukan.

Monto dan Rebeck melaporkan penggunaan vitamin B₁₂ dengan rute nasal. Penulis menemukan bahwa inhalasi kristalin vitamin B₁₂ dalam larutan NaCl dan serbuk laktosa menghasilkan respon klinik cukup dan respon hematologikal dalam 12% pasien anemia.

Respon Silia Terhadap Obat

Respon silia terhadap obat dan pengaruh lainnya telah diteliti oleh Proetz dan peneliti lain. Hasil penelitian ini telah diumumkan dan beberapa penemuan telah dirangkum sebagai berikut :

1. Larutan NaCl

Silia baik pada manusia maupun kelinci tetap aktif untuk waktu lama dalam larutan NaCl 0,9% pada suhu antara 25°C dan 30°C. Bila konsentrasi NaCl ditingkatkan, silia pada daerah tertentu berhenti bergerak. Setelah perlambatan gerakan terjadi di daerah lain. Pada konsentrasi 4-4,5%, semua aktivitas berhenti. Jika membrane dicuci dengan air suling lalu dicelup lagi dalam larutan NaCl 0,9% maka aktivitas pada mula-mulanya berbeda dari kontrol tapi kemudian akan kembali seperti semula. Bila konsentrasi larutan dikurangi, ketajaman silia bahkan perlahan-lahan akan berkurang dan permukaan menjadi berkabut, sekelompok silia bahkan tidak dapat dibedakan. Semua pergerakan akan berhenti pada konsentrasi 0,2-0,3%. Penambahan NaCl pada berbagai konsentrasi tidak mampu mengembalikan pergerakan seperti semula. Silia menjadi rusak permanen bila dipaparkan larutan

hipotonis, dalam jangka waktu yang cukup. Pada dasarnya, efek air suling setara dengan NaCl yang sangat encer.

2. Pengurangan Ion Kalsium

Penggunaan tartrat, sitrat, oksalat, dan bahkan bahan pengkhelet lainnya untuk kalsium atau sulfat dan fosfat menghentikan pergerakan silia bila diberikan dalam garam fisiologis. Sejumlah tetesan mukus terbentuk pada silia. Transfer kembali ke lingkungan normal akan mengembalikan aksi silia seperti semula. Pemberian berulang pada tikus dan kelinci menyebabkan sinusitis akut.

3. Bahan Yang Bercampur Air

Saat obat-obat sulfa populer dalam pengobatan hidung, beberapa peneliti mempelajari penggunaan propilenglikol tidak larut sebagai pembawa untuk melarutkan bentuk asam dari sulfa, sehingga mengurangi kealkalian yang tinggi dari sulfonamida. Meskipun propilenglikol murni sangat hipertonik yang akan menarik jaringan di sekitarnya, merupakan sistem yang digunakan untuk penggunaan klinis untuk jangka waktu yang lama. Alkohol dalam cairan isotonis telah digunakan dalam konsentrasi sampai 10% terhadap efek yang nyata. Proetz menstimulasi sekresi mukus dengan penggunaan lokal larutan alkohol (4%) dan gliserin (4%) dalam larutan garam normal. Hal ini menyebabkan turbinasi pada pasien dalam posisi duduk. Bila larutan digunakan dalam bentuk tetes, maka akan timbul rasa sakit.

4. Minyak-minyak

Bila digunakan dalam membran, maka minyak terletak stasioner sebagai lapisan berat yang menyebabkan gangguan pada aksi silia normal. Minyak tidak cocok sebagai pembawa karena obat yang terlarut di dalamnya karena obat-obat

tersebut tidak mampu menembus mukosa dan mencapai lapisan seluler. Minyak-minyak juga berbahaya karena telah terbukti secara langsung menyebabkan pneumonia lipoid. Namun, minyak-minyak sayur yang mempunyai asam lemak bebas yang rendah dikatakan kurang berbahaya daripada minyak mineral atau minyak hewan. Penggunaan minyak teriodisasi sebagai medium opak dalam X-ray untuk sinus dan bronki telah ditunjukkan sebagai prosedur yang aman.

5. Protein Perak

Bila protein perak koloidal digunakan pada membran mukosa, pergerakan silia awalnya dihambat tapi terpulihkan dengan baik setelah pemberian larutan garam hangat. Edema dan fragmentasi epitelium terjadi setelah kontak panjang argyrol (10%) dengan mukosa sinus frontal (harus diketahui bahwa argyrol merupakan kompleks protein perak oksida yang membutuhkan reaksi alkali kuat).

6. Larutan Perak dan Zink

Pada penggunaan paling sedikit 0,5% perak nitrat menghancurkan silia. Hasil semua sama ditemukan setelah pemberian zink sulfat.

7. Larutan Kokain

Pada konsentrasi lebih dari 2,5%, kokain memparalisis silia, pada konsentrasi yang lebih rendah dan tidak ada efek selain pengerutan dan penyusutan permukaan.

8. Larutan Efedrin

Konsentrasi efedrin (0,5-1%) dalam larutan garam normal tidak menghasilkan perubahan aksi silia, dan hal yang sama dapat diasumsikan pada kebanyakan komponen simpatomimetik sintetik yang umum digunakan.

9. Kamfer, timol, eukaliptol, mentol, dan bahan-bahan menguap lainnya

Bahan-bahan ini dapat menyebabkan pengurangan pergerakan silia dan efek yang merugikan lainnya. Pemulihan aktivitas normal diharapkan, kecuali dengan timol. Larutan dengan konsentrasi kurang dari 0,1% tidak mempunyai efek yang berarti. Uap tidak berefek.

10. Antibiotik

Penisilin (garam natrium) tidak merusak silia bila digunakan dalam larutan yang mengandung 250 dan 500 unit/ml (dalam NaCl isotonis). Pada konsentrasi 5000 unit/ml terjadi penurunan kecepatan gerakan dan bahkan menghentikan aksi. Suspensi berair tirotrisin (1:2000 dan 1:5000) menahan pergerakan silia dengan sempurna. Tidak diketahui apakah data ini dalam perlakuan di bawah kondisi isotonis. Streptomisin dalam garam isotonis dalam 1000 unit/ml atau kurang, tidak mempunyai efek pengurangan atau merugikan membran mukosa hidung. Namun Fabricant melaporkan bahwa penggunaan Na atau Ca Penisilin (Ca atau Na) sampai 5000 unit/ml tidak mempunyai efek pada membran mukosa pernafasan kelinci.

11. Atropin

Bila diberikan secara oral, atropin menyebabkan pengeringan dan bahkan perhentian gerakan silia. Pemakaian lokal mengurangi produksi mukosa.

12. Natrium Sulfarthiazol

Bila diberikan dalam larutan berair 5%, natrium sulfathiazol tidak mempengaruhi pergerakan silia dengan cepat tetapi pada pH sekitar 10 (alkali tinggi), efek menyengat terjadi setelah pemberian berulang, tidak hanya pada silia tapi juga

pada berbagai lapisan pada mukosa hidung, yang mungkin dapat menyebabkan kerusakan. Garam-garam sulfonamida lainnya seperti Na-suldosetamida, yang dapat didapar di bawah pH tanpa pengendapan, akan menunjukkan sedikit reaksi kerusakan. Bentuk asam bebas dari sulfonamida, terlarut dalam propilenglikol atau campuran propilenglikol-air dikatakan kurang mengiritasi.

13. Benzalkonium klorida dan Larutan Kuartener Lainnya

Larutan berair benzalkonium klorida 1:1000 dan 1:2000, sebagaimana air suling sendiri, menyebabkan penghentian aksi. Tidak tercatat efek yang merugikan pada efektivitas silia bila digunakan kuartener pada konsentrasi yang sama dalam larutan ragam isotonis. Baik pada kontrol garam dan larutan garam kuartener 1:10.000, silia bergerak aktif jika dicelup selama 1 jam dalam larutan ini. Tampaknya kuartener tidak merugikan bila digunakan dalam medium isotonis.

14. Larutan Timerosol

Konsentrasi 1:1000 timerosol atau lebih sangat ekstrim dan menyebabkan penghentian gerakan silia secara permanen setelah pemberian 4 menit.

15. Surfaktan Anionik dan Nonionik

Beberapa surfaktan anionik berbeda termasuk Na Lauril Sulfat, Na-dioktil sulfosuksinat dan alkil benzen sulfonat telah dicuci pada membrane mukosa. Hampir 0,01% dapat ditoleransi tanpa efek. Larutan 0,05% Na-Lauril Sulfat dilaporkan menyebabkan sedikit rasa membakar. Lebih dari 200 pasien menggunakan larutan yang mengandung 0,01% dan dilaporkan tidak terjadi sensasi yang berarti pada penggunaannya. Surfaktan nonionik tampaknya ditoleransi pada konsentrasi yang lebih tinggi.

SYARAT-SYARAT TETES HIDUNG

a. 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.

b. 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 alkali.

PEWADAHAN

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

.....

DAFTAR PUSTAKA

1. AMA Drug Evaluation, (1995), *Drug Evaluation Annual, 1995*, American Medical Association, America.
2. Gennaro, A.R., (1998), *Remington's Pharmaceutical Science*, 18th Edition, Marck Publishing Co, Easton.

3. Jenkins, G.L., (1969), *Scoville's: The Art of Compounding*, Burgess Publishing Co, USA.
4. King, R.E., (1984), *Dispensing of Medication*, Ninth Edition, Marck Publishing Company, Philadelphia.
5. Lachman, L, et all, (1986), *The Theory and Practise of Industrial Pharmacy*, Third Edition, Lea and Febiger, Philadelphia.
6. Martin., (1971), *Dispensing of Medication*, Marck Publishing Company, Pensilvania.
7. Rawling, E.A., (2003), *Bentley Textbook of Pharmaceutics*, Eight Edition, Bailliere, Tindall, London.