

RANCANGAN FORMULASI DAN TEKNOLOGI SEDIAAN STERIL INJEKSI FENITOIN SERTA UJI EVALUATIF SEDIAAN

Dewa Ayu Trisna Damayanti^{1*}

Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana¹

*Corresponding Author : dewaayutrisna042@student.unud.ac.id

ABSTRAK

Fenitoin merupakan senyawa turunan hydantoin yang berperan sebagai antikonvulsan. Penelitian ini bertujuan melakukan formulasi sediaan injeksi fenitoin serta mengevaluasi sediaan berdasarkan syarat yang ditentukan. Parameter uji evaluasi yang dilakukan antara lain uji organoleptis, uji kejernihan, uji kebocoran, uji pH, serta uji volume terpindahkan. Sediaan injeksi yang dihasilkan memenuhi 4 dari 5 uji evaluasi yakni uji organoleptik, uji kebocoran, uji pH dan uji volume terpindahkan. Pada uji organoleptik diperoleh sediaan yang bening dan tidak berbau, pada uji kejernihan ditemukan partikel asing berwarna putih namun tidak ditemukan partikel berwarna hitam, pada uji kebocoran sediaan tidak berwarna biru, pada uji pH dihasilkan pH 12 yang masih berada dalam rentang persyaratan, serta pada uji volume terpindahkan dihasilkan volume terpindahkan yakni 10 mL atau 100%.

Kata kunci : fenitoin, formulasi injeksi, uji evaluasi sediaan steril

ABSTRACT

Phenytoin is a hydantoin derivative compound that acts as an anticonvulsant. This study aims to formulate phenytoin injection preparation and evaluate the preparation based on the specified requirements. Evaluation test parameters carried out include organoleptic test, clarity test, leakage test, pH test, and volume moved test. The resulting injection preparation fulfills 4 of the 5 evaluation tests, namely the organoleptic test, leak test, pH test and volume moved test. In the organoleptic test, a clear and odorless preparation was obtained, in the clarity test, white foreign particles were found but no black particles were found, in the leakage test the preparation was not blue, in the pH test, a pH of 12 was produced, which is still within the required range, and in the volume moved test, the volume moved was 10 mL or 100%.

Keywords : phenytoin, injection formulation, injection evaluation test

PENDAHULUAN

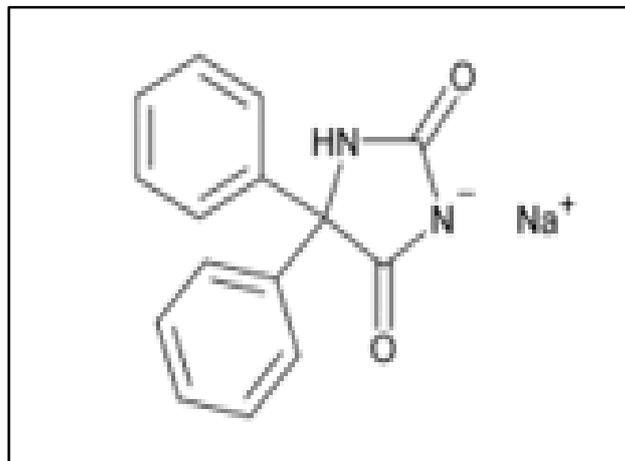
Fenitoin termasuk golongan antikonvulsan turunan hydantoin yang diindikasikan untuk manajemen profilaksis tonik-klonik (*grand mal*) (Handayani dkk., 2019). Fenitoin juga digunakan sebagai bagian dari pengobatan darurat status epileptikus dan telah digunakan untuk pencegahan dan pengobatan kejang yang berhubungan dengan bedah saraf atau cedera traumatis parah di kepala. Obat ini juga telah digunakan dalam pengobatan neuralgia trigeminal. Selain itu, fenitoin termasuk dalam antiaritmia kelas IB yang dapat digunakan untuk mengobati aritmia jantung (Sweetman, 2009).

Fenitoin hampir sepenuhnya terabsorpsi di saluran cerna. Penyerapan setelah injeksi intramuskular lebih lambat daripada di saluran pencernaan. Fenitoin dimetabolisme secara ekstensif di hati menjadi metabolit tidak aktif terutama 5-(4-hidroksi fenil)- 5-fenilhidantoin. Tingkat metabolisme dipengaruhi oleh polimorfisme genetik dan mungkin juga dipengaruhi oleh karakteristik ras, kondisi kehamilan, menstruasi dan usia. Fenitoin merupakan salah satu jenis obat yang mudah dihambat oleh obat-obatan yang bersaing untuk jalur metabolismenya dan sekitar 90% terikat pada protein plasma, sehingga dengan peningkatan dosis yang kecil saja dapat menghasilkan peningkatan konsentrasi yang besar dalam plasma darah. Fenitoin mengalami siklus enterohepatik dan diekskresikan dalam urin, terutama sebagai metabolit terhidroksilasi baik dalam bentuk bebas atau terkonjugasi. Obat ini memiliki waktu paruh yang

bervariasi tergantung dosis. Terkadang untuk mencapai kondisi tunak, diperlukan waktu beberapa minggu (Sweetman, 2009).

Mekanisme kerja dari fenitoin adalah memblokir saluran natrium membran yang bergantung pada tegangan yang juga bertanggung jawab untuk meningkatkan potensial aksi. Dengan demikian, tindakan akan menghalangi umpan balik positif yang menopang penembakan berulang berupa frekuensi tinggi dapat terhalangi sehingga mencegah penyebaran titik fokus kejang (Gupta dan Tripp, 2021). Saat kanal natrium terblokir, maka tidak akan terjadi potensial aksi. Konsentrasi serum magnesium yang meningkat akibat mekanisme kerja fenitoin bersifat baik untuk pengobatan epilepsi (Yuen dan Sander, 2012). Fenitoin menginduksi aktivitas enzim sitokrom P450 dan dapat menurunkan atau mengubah efek obat-obatan seperti immunosupresan (tacrolimus, siklosporin) dan antikoagulan (warfarin, rivaroxaban) (Wu dan Lim, 2013). Selain itu asam folat dan mengonsumsi alkohol jangka panjang juga dapat menurunkan konsentrasi fenitoin. Sedangkan, kadar fenitoin dapat meningkat oleh penggunaan obat-obatan seperti topiramate, kloramfenikol, simetidin, dikumarol, disulfiram, isoniazid, sulfonamid, dan trimetoprim (Dewanto dkk., 2007).

Efek samping yang dapat dipicu oleh fenitoin sering terjadi dengan variasi yang luas serta terkadang memiliki dampak yang serius. Efek yang dapat muncul adalah rasa kantuk, lesu, mual muntah, konstipasi, nyeri epigastrium, disfagia, dan efek SSP yang meliputi kebingungan mental, pusing, insomnia, dan sakit kepala (McEvoy, 2002). Penggunaan fenitoin diperhatikan pada penderita dengan gangguan hati, hamil, menyusui, penghentian obat mendadak dan hindari pada penderita porfiria. FDA mengategorikan fenitoin dalam kategori D. Terdapat bukti positif risiko pada janin manusia. Namun, tetap dapat dipertimbangkan manfaat obat yang didapatkan apabila digunakan pada wanita hamil meskipun ada risiko (PIONAS, 2021).



Gambar 1. Struktur Kimia Senyawa Fenitoin Sodium (Kemenkes RI, 2020)

Fenitoin sodium memiliki rumus molekul $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$ dengan bobot molekul 274,25 g/mol dan titik lebur $295^{\circ}C$. Pemerian fenitoin sodium berupa serbuk putih, tidak berbau, agak higroskopik, secara bertahap menyerap karbondioksida dari udara. Mudah larut dalam air, dalam bentuk larutan biasanya agak keruh karena terhidrolisis sebagian dan menyerap karbondioksida, larut dalam etanol, praktis tidak larut dalam eter dan dalam kloroform. Bersifat agak higroskopik sehingga dapat menyerap karbondioksida dari udara secara perlahan-lahan disertai dengan pembebasan fenitoin. (Francis *et al.*, 2015; Kemenkes RI, 2020; McEvoy, 2002)

Sediaan yang dibuat adalah berupa injeksi fenitoin. Injeksi adalah sediaan steril yang dapat berupa larutan, emulsi, suspensi ataupun serbuk yang harus dilarutkan atau disuspensikan terlebih dahulu sebelum digunakan, yang penggunaannya yakni disuntikkan dengan cara merobek jaringan ke dalam kulit atau melalui kulit (Syamsuni, 2006). Injeksi merupakan

sediaan yang ditujukan untuk pemberian parenteral dan dapat dikonstitusi atau diencerkan terlebih dahulu menjadi sediaan sebelum digunakan pada tubuh. Injeksi umumnya berupa larutan obat dalam air yang dapat diberikan secara intravena dan dikemas ke dalam wadah berupa ampul ataupun vial dengan volume 100 mL atau kurang (Depkes RI, 1995). Sediaan injeksi yang dibuat adalah injeksi fenitoin dengan persyaratan pH antara 10-12,3 (Kemenkes RI, 2020).

Berdasarkan Farmakope Indonesia Edisi VI, disebutkan bahwa terdapat dua jenis injeksi yakni injeksi volume besar yang dikemas dalam wadah bertanda volume lebih dari 100 mL dan injeksi volume kecil yang dikemas dalam wadah bertanda volume 100 mL atau kurang (Kemenkes RI, 2020). Dengan demikian, sediaan injeksi yang dibuat pada penelitian termasuk ke dalam injeksi volume kecil karena volume sediaan hanya 10 mL dan dikemas dalam botol vial kaca dengan tutup karet (Kemenkes RI, 2020).

Injeksi fenitoin adalah sediaan steril yang digunakan secara intravena untuk pengobatan kondisi epilepsi (PIONAS, 2021). Sesuai dengan Farmakope Indonesia Edisi VI, injeksi fenitoin termasuk dalam kategori injeksi volume kecil, dikemas dalam botol vial kaca dengan volume 10 mL (Kemenkes RI, 2020). Penyuntikan dilakukan secara intravena dengan posisi injeksi 150-300, dan lokasi penyuntikan dapat bervariasi tergantung pada pasien (Susilowati et al., 2021).

Dalam proses penyuntikan, penting untuk memastikan kebersihan dan kesterilan lingkungan serta alat yang digunakan (Ochoa & Veja, 2015). Penyuntikan dilakukan dengan spuit ke dalam pembuluh darah vena pada lengan atau tungkai (Syamsuni, 2006). Sifat-sifat fisik dan kimia fenitoin, termasuk persyaratan pH antara 10-12,3, juga harus dipertimbangkan dalam pembuatan sediaan (PIONAS, 2021). Tujuan penulisan laporan ini adalah untuk memberikan pemahaman mendalam mengenai formulasi dan administrasi injeksi fenitoin serta pentingnya mematuhi standar kebersihan dan kesterilan dalam proses penyuntikan (Putri & Yuliani, 2018). Dengan memperhatikan berbagai aspek yang telah dibahas, diharapkan dapat meningkatkan keselamatan dan efektivitas penggunaan injeksi fenitoin dalam praktek klinis.

METODE

Studi ini merupakan sebuah penelitian evaluasi terhadap sediaan injeksi fenitoin dengan mengacu pada protokol yang telah ditetapkan dalam Farmakope Indonesia Edisi VI (2014). Penelitian ini menggunakan desain eksperimental laboratorium dengan fokus pada uji kualitas sediaan injeksi fenitoin yang telah dibuat, meliputi uji organoleptis, kejernihan, kebocoran, pH, dan volume terpindahkan. Populasi dalam penelitian ini adalah sediaan injeksi fenitoin yang telah selesai dibuat dan siap untuk dilakukan evaluasi kualitas. Sampel yang digunakan adalah beberapa botol vial sediaan injeksi fenitoin yang telah melalui proses sterilisasi dan siap untuk diuji. Lokasi penelitian dilakukan di laboratorium farmasi yang telah terjamin kebersihannya dan memenuhi standar sterilisasi.

Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini meliputi tabung reaksi datar untuk uji kejernihan, larutan metilen biru 0,1% untuk uji kebocoran, pH meter untuk uji pH, gelas ukur untuk uji volume terpindahkan, dan berbagai peralatan laboratorium lainnya sesuai dengan prosedur standar pembuatan sediaan injeksi. Analisis data dilakukan dengan mengamati hasil uji kualitas sediaan injeksi fenitoin berdasarkan protokol yang telah ditetapkan. Hasil pengamatan diinterpretasikan untuk menentukan apakah sediaan memenuhi standar kualitas yang telah ditetapkan dalam Farmakope Indonesia Edisi VI.

Dalam melakukan penelitian ini, peneliti mengikuti kode etik penelitian ilmiah yang berlaku, termasuk dalam hal penggunaan bahan dan peralatan, perlakuan terhadap sampel, serta pelaporan hasil dengan jujur dan akurat. Peneliti juga memastikan bahwa semua proses dilakukan dengan memperhatikan standar keamanan dan kebersihan, serta meminimalkan

risiko kontaminasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi kualitas sediaan injeksi fenitoin yang telah dibuat sesuai dengan standar yang ditetapkan dalam Farmakope Indonesia Edisi VI, dengan harapan dapat memastikan keamanan dan efektivitas penggunaannya dalam praktek klinis.

HASIL

Pada penelitian ini sediaan injeksi fenitoin dibuat dengan konsentrasi fenitoin sebesar 500 mg/10 mL. Sediaan akan dikemas dalam botol vial dengan ukuran kecil yakni 10 mL dan akan dibuat sebanyak 5 sediaan. Adapun penimbangan bahan yang dilakukan untuk satu sediaan injeksi dengan formulasi yang telah ditentukan untuk 5 sediaan sebagai berikut:

Tabel 1. Penimbangan Bahan Formulasi

Nama Bahan	Bobot Bahan
Fenitoin Na	2500 mg
Water for injection	50 mL
Propylene glycol (stabilisator/kosolven)	20 mL
Alkohol 96%	5 mL
NaOH (pH adjustment)	40 mg

Analisis Tonisitas Larutan Injeksi

Konsentrasi fenitoin = 500 mg/10 mL atau 50 g/L

BM fenitoin = 274,25 g/mol

Perhitungan:

$$\begin{aligned}
 M \text{ osmol} &= \frac{C \text{ Fenitoin}}{BM \text{ Fenitoin}} \times 1000 \times \text{ion fenitoin} \\
 &= \frac{50 \text{ g/L}}{274,25 \text{ g/mol}} \times 1000 \times 2 \\
 &= 364,63 \text{ M osmol/L}
 \end{aligned}$$

Tabel 2. Interpretasi Data Osmolaritas Larutan

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

Berdasarkan tabel 2, maka dapat dinyatakan bahwa sediaan injeksi yang dibuat bersifat hipertonis dengan nilai 364,63 M Osmol/L.

Injeksi merupakan sediaan steril berupa larutan, emulsi atau 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 (Depkes RI, 1995). Sediaan injeksi yang dibuat berupa injeksi volume kecil dikemas dalam wadah 10 mL (Depkes RI, 1979).

Fenitoin Natrium (*Phenytoinum Natricum*) merupakan suatu senyawa yang berperan sebagai antikonvulsan (Depkes RI, 1979). Obat ini termasuk salah satu obat gawat darurat yang diindikasikan untuk penatalaksanaan profilaksis antara lain seizure tonik (*grand mal*) dan seizure parsial yang berhubungan dengan kompleks simptomatologi (*seizure psikomotor*) dan untuk terapi pada pasien yang mengalami kejang atau epilepsi (antikonvulsan). Maka dari itu, sediaan fenitoin tersedia dalam bentuk injeksi (Gahart dan Nazereno, 2014). Pada penelitian

ini, dibuat sediaan injeksi fenitoin sebanyak 10mL dengan dosis 500mg. Keuntungan dari sediaan injeksi dibandingkan dengan sediaan lainnya yakni memiliki tingkat bioavailabilitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan sediaan lainnya; waktu onset yang lebih yang cepat; serta cocok digunakan untuk obat dengan bahan yang tidak stabil apabila diberikan dengan rute oral. Hanya saja dikarenakan obat ini cepat bereaksi, maka apabila diberikan dengan dosis yang tidak tepat atau salah pemberian maka memiliki risiko toksisitas yang tinggi. Selain itu, dikarenakan tuntutan sterilitas yang tinggi, juga berpengaruh terhadap harga sediaan yang relatif mahal (Syamsuni, 2006).

Tabel 3. Hasil Evaluasi Sediaan Injeksi Fenitoin

Uji Evaluasi	Persyaratan	Hasil	Interpretasi
Uji Organoleptik	Sediaan harus bening dan tidak berbau	Sediaan bening dan tidak berbau	Memenuhi
Uji Kejernihan	Sediaan dikatakan bebas partikulat jika tidak terdapat serat, partikel putih pada latar hitam dan partikel hitam pada latar putih.	Terdapat partikel asing berwarna putih, namun tidak terdapat partikel berwarna hitam.	Tidak Memenuhi
Uji Kebocoran	Untuk cairan bening, dikatakan memenuhi syarat jika larutan dalam wadah tidak menjadi biru.	Sediaan tidak berubah warna menjadi biru.	Memenuhi
Uji pH	Sediaan harus berada pada rentang pH 10-12,3.	Diperoleh pH sediaan 12	Memenuhi
Uji Terpindahkan	Volume rata-rata tidak kurang dari 100% dan volume masing-masing wadah berada pada rentang 95%-110%.	Volume terpindahkan sebesar 10 mL $\rightarrow \frac{10mL}{10 mL} \times 100\% = 100\%$	Memenuhi

Formula yang digunakan meliputi *Phenytoin sodium* 500 mg, *Propylene glycol* 40%, *Alkohol* 10%, *Sodium hydroxide to adjust pH*, dan *Water for injection* ad 10 mL. Terdapat beberapa permasalahan yang timbul dalam pembuatan sediaan, salah satunya adalah kelarutan bahan sediaan. Fenitoin memiliki sifat yang praktis tidak larut pada air (Kemenkes RI, 2014), sedangkan pada penelitian ini pelarut yang digunakan adalah *water for injection*. Kelarutan bahan aktif sangat penting untuk diperhatikan, dikarenakan akan mempengaruhi keseragaman dosis sediaan tersebut. Untuk mengatasi permasalahan tersebut, maka fenitoin diganti dengan menggunakan fenitoin natrium yang memiliki sifat yang mudah larut dalam air (Kemenkes RI, 2014). Fenitoin natrium merupakan garam dari asam lemah fenitoin yang dapat terhidrolisis dengan adanya air. Hanya saja, adanya proses hidrolisis dapat menyebabkan perubahan pH menjadi lebih asam.

Berdasarkan Farmakope Indonesia Edisi VI, syarat pH sediaan injeksi fenitoin yakni 10–12,3 (Kemenkes RI, 2020). Apabila pH berada pada rentang yang lebih rendah dari yang telah dipersyaratkan, maka mengakibatkan terbentuknya endapan. Adanya endapan tersebut juga akan berpengaruh terhadap keseragaman dan kestabilan sediaan, sehingga pH menjadi salah satu persyaratan injeksi yang perlu diperhatikan (Ochoa and Vega, 2015). Untuk mendapatkan nilai pH yang diinginkan, pada sediaan terkadang ditambahkan larutan NaOH 0,1 N secukupnya.

Selain bahan aktif dan pelarut, eksipien lain seperti propilen glikol, alkohol juga ditambahkan untuk meningkatkan kestabilan sediaan. Propilen glikol ditambahkan dengan komposisi 40% berfungsi sebagai kosolven (berada pada 10-60%) yang berfungsi mencegah terjadinya pengendapan (Rowe *et al.*, 2009). Senyawa ini bekerja dengan mempengaruhi tingkat polaritas dan tetapan dielektrik suatu larutan, sehingga memungkinkan untuk meningkatkan kelarutan antara zat terlarut dengan pelarutnya. Hanya saja, propilen glikol 40% bersifat hiperosmolar, sehingga dapat menimbulkan nekrosis jaringan dan rasa nyeri pada saat

penggunaan secara parenteral. Untuk mengatasi hal tersebut dibutuhkan perhitungan untuk mengetahui tonisitas sediaan yang dibuat. Dalam upaya mengurangi rasa sakit saat penggunaan sediaan yang hipertonis maka ditambahkan alkohol sebanyak 10% pada sediaan. Alkohol merupakan salah satu senyawa yang memiliki efek sebagai anestesi, sehingga dapat mengurangi rasa sakit saat penginjeksian (Rowe *et al.*, 2009).

Pada penelitian setelah sediaan injeksi berhasil dibuat, selanjutnya akan dilakukan uji evaluasi sediaan yang telah dibuat sebelumnya. Uji evaluasi yang dilakukan meliputi uji organoleptis, uji kejernihan, uji kebocoran, uji pH, dan uji volume terpindahkan. Proses evaluasi sediaan bertujuan untuk menguji kelayakan larutan injeksi sesuai dengan standar mutu larutan yang telah ditentukan, serta menjamin kualitas dan kuantitas dari produk yang dihasilkan.

Uji evaluasi pertama pada sediaan injeksi Fenitoin Natrium yakni uji organoleptis yang dilakukan dengan mengamati warna, bau dan penampilan fisik dari sediaan yang dibuat. Adapun pengujian organoleptis merupakan uji tahap awal pada sediaan yang ditujukan untuk memeriksa sediaan yang dibuat sudah memenuhi spesifikasi dan persyaratan atau tidak (Rahayu, 2022). Berdasarkan Farmakope Indonesia Edisi V, sediaan injeksi Fenitoin Natrium yang diberikan melalui rute parenteral harus steril, bening, tidak berbau dan seluruh partikel terlarut sempurna (Kemenkes RI, 2014). Hasil uji organoleptis yang diperoleh yakni sediaan berwarna bening serta tidak berbau. Dengan demikian, maka sediaan injeksi Fenitoin Natrium yang dibuat telah memenuhi persyaratan uji organoleptis.

Pada sediaan injeksi Fenitoin Natrium dilakukan juga evaluasi kejernihan sediaan. Uji kejernihan dilakukan secara visual untuk mengamati ada atau tidaknya endapan yang terbentuk pada sediaan (Putri dan Yuliani, 2018). Uji kejernihan bertujuan untuk memastikan setiap larutan injeksi jernih dan terbebas dari pengotor. Prinsip dari uji kejernihan adalah wadah-wadah kemasan akhir diperiksa satu persatu dengan menyinari wadah dari samping pada latar belakang hitam untuk mengamati ada atau tidaknya pengotor berwarna putih dan pada latar belakang putih untuk mengamati ada atau tidaknya pengotor berwarna (Ayu Hastuti, 2016).

Pada pelaksanaan penelitian pada uji kejernihan tidak digunakan tabung reaksi alas datar, tetapi langsung dilakukan dengan wadah vial sediaan. Langkah pertama uji kejernihan yaitu diputar botol vial wadah sediaan secara vertikal 180° berulang-ulang di depan latar belakang berwarna hitam. Botol vial wadah sediaan dibolak-balik secara vertikal 180° sebelum pengamatan uji kejernihan bertujuan agar mempermudah pengamatan terhadap keberadaan partikel asing atau pengotor. Apabila larutan tidak dibolak-balik kemungkinan besar keberadaan partikel pada larutan akan tetap mengendap di dasar tabung. Tahapan selanjutnya adalah mengamati larutan uji (sediaan dalam vial) di bawah cahaya dengan tegak lurus menggunakan latar belakang berwarna hitam untuk melihat partikel berwarna putih dan latar belakang putih untuk melihat ada tidaknya partikel yang berwarna. Larutan injeksi dianggap jernih apabila kejernihannya sama dengan air atau tidak ditemukan pengotor dalam larutan (Kemenkes RI, 2020). Berdasarkan hasil pengujian kejernihan sediaan injeksi Fenitoin Natrium yang telah dibuat diamati tidak adanya partikel berwarna pada latar belakang putih, namun pada latar belakang hitam diamati adanya partikel berwarna putih. Oleh karena itu, sediaan injeksi Fenitoin Natrium yang dibuat tidak memenuhi persyaratan kejernihan berdasarkan Farmakope Indonesia Edisi VI karena masih ditemui adanya partikel pengotor dalam larutan (Kemenkes RI, 2020).

Berikutnya dilakukan uji kebocoran pada sediaan injeksi yang dibuat. Uji kebocoran ditujukan untuk memeriksa keutuhan kemasan, menjaga sterilitas, volume serta kestabilan sediaan (Fatmawaty dkk., 2015). Adapun tahapan pengujian yang dilakukan yakni pertama vial sediaan yang berisi larutan injeksi yang telah disterilisasi dalam kondisi panas dimasukkan ke dalam gelas beaker yang terisi secukupnya larutan metilen biru 0,1%. Kemudian, didiamkan beberapa saat lalu diangkat. Syarat ujinya yakni tidak adanya perubahan warna sediaan di

dalam wadah tube injeksi menjadi biru yang menandakan bahwa tidak ada kebocoran (Ayuastuti, 2016). Pemilihan metode ini pada uji kebocoran sediaan injeksi Fenitoin Natrium sebab sediaan injeksi berwarna bening sehingga apabila terjadi kebocoran maka akan terlihat jelas perubahan warna sediaan menjadi biru. Hasil pengujian yang diperoleh pada sediaan tidak mengalami perubahan warna menjadi biru. Hal ini menandakan bahwa sediaan yang dibuat telah memenuhi persyaratan uji kebocoran.

Uji evaluasi yang dilakukan selanjutnya adalah uji pH. Pengaturan pH pada larutan injeksi perlu dilakukan untuk menjamin stabilitas obat serta mencegah terjadinya rangsangan atau rasa sakit sewaktu disuntikkan. Jika pH terlalu tinggi (lebih dari 9) dapat menyebabkan nekrosis jaringan (jaringan mati), sedangkan pH yang terlalu rendah (di bawah 3) menyebabkan rasa sakit jika disuntikkan (Syamsuni, 2006). Untuk mendapatkan pH sesuai dengan persyaratan pada sediaan injeksi fenitoin, prosedur yang dapat dilakukan yaitu dengan penambahan *adjustment* pH berupa NaOH 0,1 N tetes demi tetes sampai diperoleh pH 10-12,3. Apabila sediaan injeksi fenitoin berada dibawah pH yang dipersyaratkan, maka fenitoin akan mengalami perubahan konformasi menjadi bentuk kristal dan mengendap. NaOH dapat digunakan sebagai *adjustment* pH karena NaOH bersifat mudah larut dalam air sehingga tidak akan menyebabkan sediaan menjadi keruh. Selain itu, NaOH bersifat basa kuat yang dengan cepat dapat meningkatkan pH dari sediaan injeksi fenitoin sodium (Kemenkes RI, 2020). Selain itu, penambahan NaOH juga menyebabkan sediaan mengalami perubahan warna dari putih keruh menjadi bening atau jernih, hal tersebut disebabkan karena fenitoin telah berada dalam pH stabilnya. Pada pengujian pH yang dilakukan dalam sediaan injeksi Fenitoin Natrium yang telah dibuat, didapatkan hasil uji pH yaitu 12. Berdasarkan Farmakope Indonesia Edisi VI, Fenitoin Natrium stabil pada pH 10-12,3, sehingga sediaan telah memenuhi persyaratan pH injeksi Fenitoin Natrium.

Selanjutnya dilakukan uji evaluasi berupa uji volume terpindahkan yang bertujuan untuk menjamin bahwa sediaan injeksi fenitoin yang dikemas dalam wadah, jika dipindahkan dari wadah aslinya, akan memberikan volume sediaan yang sama seperti yang tertera pada etiket. Langkah awal uji evaluasi yang dilakukan yaitu disiapkan alat dan bahan yang digunakan, dilakukan kalibrasi terhadap botol vial kosong 10 mL dan juga gelas ukur, dibuka segel sediaan, kemudian isi sediaan dituang perlahan-lahan dari wadah ke dalam botol vial yang sudah di kalibrasi, kemudian dituang kedalam gelas ukur yang telah dikalibrasi (kapasitas gelas ukur tidak lebih dari dua setengah kali volume yang diukur).

Penuangan sediaan dilakukan secara hati-hati agar tidak membentuk gelembung udara, lalu diukur volume dari sediaan tersebut. Persyaratan volume terpindahkan untuk sediaan dosis tunggal adalah volume rata-rata sediaan yang diperoleh tidak kurang dari 100% dan volume sediaan pada masing-masing wadah masih berada dalam rentang 95%-110% dari volume yang tertera pada etiket (Kemenkes RI, 2020). Hasil yang uji evaluasi volume terpindahkan yang diperoleh dari sediaan injeksi fenitoin yaitu 100% menunjukkan bahwa volume yang terpindahkan sesuai dari volume sediaan yang tertera pada etiket yaitu 10 mL, sehingga sediaan injeksi fenitoin dikatakan memenuhi syarat uji volume terpindahkan.

KESIMPULAN

Formulasi yang dirancang untuk injeksi fenitoin 500 mg dalam volume 10 mL berhasil menciptakan sediaan injeksi fenitoin yang baik karena telah memenuhi 4 dari 5 uji evaluasi yakni uji organoleptik, uji kebocoran, uji pH dan uji volume terpindahkan. Pada uji organoleptik diperoleh sediaan yang bening dan tidak berbau, pada uji kejernihan ditemukan partikel asing berwarna putih dan tidak ada partikel berwarna hitam, di uji kebocoran sediaan tidak berwarna biru yang menandakan tidak ada kebocoran, pada uji pH dihasilkan pH 12 yang

masih berada dalam rentang persyaratan, serta pada uji volume terpindahkan dihasilkan volume terpindahkan yakni 10 mL atau 100%.

UCAPAN TERIMAKASIH

Kami dengan tulus ingin menyampaikan rasa terimakasih kepada semua pihak yang telah berpartisipasi dan memberikan kontribusi berharga dalam penelitian ini. Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada seluruh individu dan lembaga yang telah memberikan bantuan serta dukungan yang luar biasa dalam memperlancar jalannya penelitian ini. Adapun kepada semua yang telah memberikan dukungan, nasihat, dan bantuan teknis selama proses penelitian, kami ingin mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya atas kontribusi yang berarti bagi kelancaran penyelesaian penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Ayuhastuti, A. 2016. *Praktikum Teknologi Sediaan Steril*. Cetakan Pertama. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Depkes RI. 1979. *Farmakope Indonesia*. Edisi III. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Depkes RI. 1995. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dewantisari, D. dan Musfiroh, I. 2020. Strategi Peningkatan Objektivitas Hasil Uji Inspeksi Visual Sediaan Injeksi. *Majalah Farmasetika*. 5(2): 64-72.
- Dewanto, G., Suwono, W.J., Riyanto, B., dan Turana, Y. 2007. *Panduan Praktis Diagnosis & Tata Laksana Penyakit Saraf*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Dwiastuti, R. 2012. Pengaruh Penambahan CMC (*Carboxymethyl Cellulose*) sebagai Gelling Agent dan Propilen Glikol sebagai Humektan dalam Sediaan Gel Sunscreen Ekstrak Kering Polifenol Teh Hijau (*Camellia sinensis* L). *Jurnal Penelitian*. 13(2): 227-240.
- Fatmawaty, A., Nisa, M., dan Rezki, R. 2015. *Teknologi Sediaan Farmasi*. Yogyakarta: Penerbit Deepublish.
- Francis, S.A. Smith, F. Malkinson, J., Taylor, K. dan Constanti, A. 2015. *Integrated Pharmacy Case Studies*. London: Pharmaceutical Press.
- Gahart, B.L. dan Nazareno, A.R. 2014. *Intravenous medications*. Edisi XXX. United States of America: Elsevier.
- Gupta, M., dan Tripp, J. 2021. *Phenytoin*. Treasure Island (FL): Statpearls Publishing.
- Handayani, S., Veny, V., Haddani, H., Marisdina, S., dan Bahar, E. 2019. Karakteristik Penderita Polineuropati Akibat Penggunaan Fenitoin di Poliklinik Saraf RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. *Sriwijaya Journal of Medicine*. 2(1): 59-62.
- Karangan, J., Sugeng, B., Sulardi. 2019. Uji Keasaman Air dengan Alat Sensor pH di STT Migas Balikpapan. *Jurnal Kacapuri Jurnal Keilmuan Teknik Sipil*. 2(1): 65-72.
- Kemenkes RI. 2014. *Farmakope Indonesia*. Edisi V. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kemenkes RI. 2020. *Farmakope Indonesia*. Edisi VI. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Lacy, C.F. 2011. *Drug Information Handbook*. 20th Edition. USA: American Pharmacist Association.
- McEvoy, G.K. 2002. *AHFS Drug Information*. USA: American Society of Health System Pharmacists.
- Niazi, S.K. 2019. *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations: Sterile Products*. USA: CRC Press.

- Ochoa P.S., Vega J.A. 2015. *Concepts in Sterile Preparations and Aseptic Technique*. US: Jones & Bartlett Learning.
- PIONAS. 2021. Fenitoin. Data diperoleh melalui situs: <https://pionas.pom.go.id/ioni/bab-4-sistem-saraf-pusat/48-epilepsi/481-antiepilepsi/fenitoin>. Diakses pada tanggal 14 April 2023.
- Putri, D. C. A., dan Yuliani, S. H. 2018. Evaluasi Peracikan Injeksi Seftriakson di Salah Satu Rumah Sakit Swasta di Semarang. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*. 7(3). 143-153.
- Rahayu, A. 2022. *Sediaan Semisolida*. Surabaya: Jakad Media Publishing.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J., dan Quinn, M.E. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sixth Edition. London: Pharmaceutical Press.
- Syamsuni, H. A. 2006. *Ilmu Resep*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Setiawan, B., Restuhadi, F., dan Hamzah, F. 2015. Pengembangan Etanol Semi Padat Dengan Pencampuran Minyak Jelantah. *Jom Faperta*. 2(2): 1-10.
- Susilowati, E., Hudaya, I., dan Rahmawati, M. 2021. *Penuntun Praktikum Basic Skill Training Keterampilan Dasar Kebidanan (KDK) 1*. Jilid 3. Bandung: Media Sains Indonesia.
- Sweetman, S.C. 2009. *Martindale: The Complete Drug Reference*. Edisi XXXVI. London: Pharmaceutical Press.
- Syamsuni, H.A. 2006. *Ilmu Resep*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- The United States Pharmacopoeial Convention. 2015. *United States Pharmacopeia and National Formulary (USP38-NF33)*. Rockville, MD: The United States Pharmacopoeial Convention.
- Trissel, C.A. 2009. *Handbook on Injectable Drugs*. 12th Edition Book 2. USA: American Society of Health- System Pharmacist Inc.
- Williams, R.O., Watts, A.B. dan Miller, D.A. 2012. *Formulating Poorly Water Soluble Drugs*. New York: Springer.
- Wiria, M.S.S. 2007. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi Kelima. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran UI.
- Wu, M.F. dan Lim, W.H. 2013. Phenytoin: A Guide to Therapeutic Drug Monitoring. *Proceedings of Singapore Healthcare*. 22(3): 198-202.
- Yuen A.W. dan Sander, J.W. 2012. Can magnesium supplementation reduce seizures in people with epilepsy? A hypothesis. *Epilepsy Res*. 100(1-2):152-156.