



**DAFTAR NILAI**  
**SEMESTER GENAP REGULER TAHUN 2019/2020**

Program Studi : Farmasi S1  
Matakuliah : Kemasan Farmasi (A)  
Kelas / Peserta : A  
Perkuliahan : Kampus ISTN Bumi Srengseng Indah  
Dosen : Prof. Dr. Teti Indrawati, MS.Apt

Hal. 1/3

No	NIM	N A M A	ABSEN	TUGAS	UTS	UAS	MODEL	PRESENTASI	NA	HURUF
			10%	0%	45%	45%	0%	0%		
1	15330037	Rahmadyaning Ari Agustini	100	0	71	70	0	0	73.45	B+
2	15330136	Astiningsih Rizki Anastasyia	100	0	71	66	0	0	71.65	B
3	16330004	Eka Arfin Yunianti	100	0	71	70	0	0	73.45	B+
4	16330011	Shandy Azizah	100	0	71	87	0	0	81.1	A
5	16330028	Nada Zahra	100	0	71	83	0	0	79.3	A-
6	16330032	Richi Andika Saputra	100	0	71	85	0	0	80.2	A
7	16330038	Lengkawati Risnaputri	100	0	71	79	0	0	77.5	A-
8	16330053	Cahaya Pratama	100	0	70	79	0	0	77.05	A-
9	16330055	Muhammad Nur Fajrin	100	0	70	77	0	0	76.15	A-
10	16330091	Mia Dwi Rokhmawati	100	0	70	74	0	0	74.8	B+
11	16330107	Teguh Pentana	100	0	70	74	0	0	74.8	B+
12	16330124	Rifka Aola Putri Harahap	100	0	70	72	0	0	73.9	B+
13	16330132	Rangga Raksi Ilhami Fernandi	100	0	70	83	0	0	78.85	A-
14	17330005	Cintia Marlita	100	0	70	85	0	0	79.75	A-
15	17330014	Mutiara Cipta Dewi	100	0	71	83	0	0	79.3	A-
16	17330015	Indriyani	100	0	70	90	0	0	82	A
17	17330022	Anggun Nur Hidayah	100	0	71	90	0	0	82.45	A
18	17330025	Komang Suwarni	100	0	70	88	0	0	81.1	A
19	17330030	Fauziah Cinta Natasya	100	0	70	83	0	0	78.85	A-
20	17330037	Risma Febriyanti	100	0	70	83	0	0	78.85	A-
21	17330038	Yohana Gembira Ria	100	0	70	89	0	0	81.55	A
22	17330049	Hana Permata Desis	100	0	70	90	0	0	82	A
23	17330052	Budi Mulyawan Pratama	100	0	70	90	0	0	82	A
24	17330054	Nafisah Nuha	100	0	71	92	0	0	83.35	A
25	17330055	Diandra Alifka Oktaviani	100	0	70	79	0	0	77.05	A-

Rekapitulasi Nilai							
A	31	B+	5	C+	0	D+	0
A-	13	B	1	C	0	D	0
		B-	0	C-	0	E	0

Jakarta, 6 August 2020

Dosen Pengajar

**Prof. Dr. Teti Indrawati, MS.Apt**

**DAFTAR NILAI**  
**SEMESTER GENAP REGULER TAHUN 2019/2020**

Program Studi : Farmasi S1  
Matakuliah : Kemasan Farmasi (A)  
Kelas / Peserta : A  
Perkuliahan : Kampus ISTN Bumi Srengseng Indah  
Dosen : Prof. Dr. Teti Indrawati, MS.Apt

Hal. 2/3

No	NIM	N A M A	ABSEN	TUGAS	UTS	UAS	MODEL	PRESENTASI	NA	HURUF
			10%	0%	45%	45%	0%	0%		
26	17330056	Irna Juniarti	100	0	70	79	0	0	77.05	A-
27	17330067	Nur Alizeh	100	0	71	79	0	0	77.5	A-
28	17330075	Fadila Putri Ristiyanti	100	0	72	92	0	0	83.8	A
29	17330112	Muhamad Ardiansah	100	0	70	88	0	0	81.1	A
30	18330719	Eka Riyani	100	0	72	90	0	0	82.9	A
31	18330723	Vivi Hikmawati	100	0	71	90	0	0	82.45	A
32	18330725	Maghfirah Novi Zindriany	100	0	71	90	0	0	82.45	A
33	18330731	Dian Qatrunnada	100	0	72	90	0	0	82.9	A
34	18330733	Anis Novia Anjarini	100	0	73	94	0	0	85.15	A
35	18330734	Eva Tri Apriani	100	0	72	88	0	0	82	A
36	18330736	Annisa Azura	100	0	70	88	0	0	81.1	A
37	18330737	Sagita Rahmadhani	100	0	72	85	0	0	80.65	A
38	18330739	Cut Indry Setiawaty	100	0	72	85	0	0	80.65	A
39	18330742	Ulva Rihanda	100	0	72	85	0	0	80.65	A
40	18330743	Muazzinah Hasti	100	0	72	92	0	0	83.8	A
41	18330746	Sausan Afra	100	0	73	90	0	0	83.35	A
42	19330701	Risky Kristiani Ginuni	100	0	71	90	0	0	82.45	A
43	19330702	Ainun Jariah	100	0	70	90	0	0	82	A
44	19330714	Dessy Astria Wahyuningsih	100	0	72	90	0	0	82.9	A
45	19330716	Vira Ardhianingsih	100	0	71	90	0	0	82.45	A
46	19330717	Eka Puspa Sari	100	0	71	85	0	0	80.2	A
47	19330718	Resi Sukma Melati	100	0	71	83	0	0	79.3	A-
48	19330723	Anggita Tiara Putri Yupanqy	100	0	71	87	0	0	81.1	A
49	19330745	Anggi Irma Yani Oktari	100	0	72	85	0	0	80.65	A
50	19330748	Aslamiah Nabila	100	0	70	88	0	0	81.1	A

Rekapitulasi Nilai							
A	31	B+	5	C+	0	D+	0
A-	13	B	1	C	0	D	0
		B-	0	C-	0	E	0

Jakarta, 6 August 2020

Dosen Pengajar

**Prof. Dr. Teti Indrawati, MS.Apt**



# **KEMASAN SEDIAAN FARMASI**

TETI INDRAWATI

# SILABUS

1. PENDAHULUAN
2. JENIS KEMASAN
3. INTERAKSI KEMASAN DAN ISI
4. KEMASAN GELAS
5. KEMASAN PLASTIK
6. INTERAKSI KEMASAN DAN PLASTIK
7. KEMASAN PLASTIK PARENTERAL
8. PERKEMBANGAN KEMASAN

# DAFTAR PUSTAKA

1. Farmakope Indonesia
2. USP
3. Goewwin Agoes, 2012, Sediaan Farmasi Liquida dan Semisolid (SFI-7)
4. FDA 1999
5. EMEA (EUROPEAN MEDICINE EGENCY)
6. Anonim, Kemasan Fleksibel , DirJen Industri Kcil dan Menengah, Deperin, Jakarta , 2007
7. Rawlin, 2005,
8. Bentley, Text book of Pharmaceutical, 8ed., Bailliere Tindaal UK
9. Baurel,E.J.,2009, Pharmaceutical Packaging Handbook, Informa Healthcare, New York London
- 10.Ebeling,C.W.,1990 Integrated Packaging System For Transportation and Distribution. Marcel Decker Inc., New York and Basel.
- 11.Jenke,D.2009, Compatibiloty of Pharmaceutical Product and Contact Materials Safty Consideration Associated with Extractable and Leachable , Willey.

# Berhasil jika .....

Mengikuti UAS & Mengikuti UTS

Mengerjakan tugas UTS & UAS

Ikut minimum 80 % tatap muka

Mengerjakan semua tugas utama dengan benar

**Nilai C sudah ditangan!**

**Mau lebih?**

**RAINYA!**





# **PENDAHULUAN**

## **KEMASAN SEDIAAN FARMASI**

# Kemasan

## Apa yang dimaksud dengan kemasan ?

Kemasan : wadah atau pembungkus yang berguna untuk mencegah atau meminimalisir terjadinya kerusakan pada barang yang dikemas atau dibungkusnya.

suatu sistem yang disusun sedemikian rupa untuk mempersiapkan barang/ produk agar dapat didistribusikan, dijual, disimpan, dan digunakan.

### **Kamus Besar Bahasa Indonesia (KBBI)**

Kemasan adalah bungkus pelindung pada suatu barang/ produk yang dihasilkan dari kegiatan mengemas

# Apa saja yang termasuk **PRODUK /SEDIAAN FARMASI**

Menurut PP ???

Obat dan Makanan

## **Kemasan sediaan farmasi**

**Kemasan Primer** : kemasan yang bersinggungan langsung dengan Obat dan Makanan.

**Kemasan Sekunder** : kemasan yang melindungi Kemasan Primer.

\* **Kemasan Tersier** : kemasan yang digunakan untuk menggabungkan seluruh Kemasan Sekunder untuk memudahkan proses transportasi dan mencegah kerusakan produk.

### **1. Kotler dan Amstrong (2012)**

Menurut Kotler dan Amstrong, pengertian kemasan adalah suatu bentuk aktivitas yang melibatkan desain serta produks, sehingga kemasan ini dapat berfungsi agar produk di dalamnya dapat terlindungi.

### **2. Rodriguez (2008)**

Menurut Rodriguez, pengertian kemasan adalah Kemasan atau pengemasan aktif adalah wadah yang mengubah kondisi dari bahan pangan dengan penambahan senyawa aktif sehingga mampu memperpanjang umur simpan dari bahan pangan yang dikemas dan juga meningkatkan keamanan serta tetap mempertahankan kualitas.

### **3. Titik Wijayanti (2012)**

Menurut Titik Wijayanti, definisi kemasan adalah upaya yang dilakukan oleh suatu perusahaan untuk memberikan informasi kepada setiap konsumennya tentang produk yang ada di dalamnya.

#### **4. Klimchuk dan Krasovec (2006)**

Menurut Klimchuk dan Krasovec, definisi kemasan adalah desain kreatif yang menghubungkan bentuk, struktur, material, warna, citar, tipografi dan elemen-elemen desain dengan informasi produk agar produk dapat dipasarkan.

#### **5. Cahyorini dan Rusfian (2011)**

Menurut Cahyorini dan Rusfian, pengertian kemasan adalah kegiatan yang dilakukan oleh perusahaan yang terdiri dari desain grafis, informasi produk, serta struktur desain.

#### **6. Danger (1992)**

Menurut Danger, arti kemasan adalah wadah atau pembungkus untuk menyiapkan barang menjadi siap untuk ditransportasikan, didistribusikan, disimpan, dijual, dan dipakai. Dengan adanya wadah atau pembungkus dapat membantu melindungi produk yang ada di dalamnya.

# Fungsi Kemasan

**Menurut Simamora ada dua fungsi kemasan yang diberikan kepada suatu produk, yaitu fungsi protektif dan fungsi promosional.**

**Fungsi protektif artinya kemasan berfungsi sebagai pelindung atau keamanan produk dari hal-hal yang dapat merusak produk, misalnya iklim, proses distribusi, dan lain-lain.**

**Kemasan yang melindungi produk akan mencegah kerusakan dan risiko cacat yang dapat merugikan pembeli ataupun penjual.**

**Kemasan sebagai media promosi atau pemasaran. Hal ini dapat dilakukan dengan cara membuat kemasan yang menarik, baik dari sisi desain, warna, ukuran, dan lain-lain.**

## FUNGSI KEMASAN SECARA UMUM:

1. **Self Service;** Kemasan menunjukkan ciri khas dari suatu produk yang dijual sehingga setiap produk satu dengan yang lain harus memiliki kemasan yang berbeda.
2. **Consumer Affluence;** Kemasan yang menarik dapat mempengaruhi konsumen untuk bersedia membayar lebih.
3. **Company and Brand Image;** Kemasan merupakan brand image perusahaan sehingga bisa menjadi salah identitas perusahaan untuk dikenal masyarakat.
4. **Inovational Opportunity;** Kemasan yang inovatif dapat memberikan manfaat bagi konsumen dan menguntungkan perusahaan.



# Manfaat dan Tujuan Kemasan Louw dan Kimber (2007)

- Physical Production; Pembuatan kemasan bertujuan untuk melindungi produk/ barang dari suhu, getaran, guncangan, tekanan dan sebagainya yang ada di sekitarnya
- 2. Barrier Protection; Pemasangan kemasan pada suatu produk/ barang bertujuan untuk melindunginya dari hambatan oksigen uap air, debu dan lain sebagainya.
- 3. Containment or Agglomeration; Pengemasan barang juga bertujuan untuk pengelompokkan sehingga proses penanganan dan transportasi menjadi lebih efisien.
- 4. Information Transmission; Pada kemasan juga dapat dicantumkan mengenai cara menggunakan transportasi, daur ulang, dan membuang kemasan atau label tersebut

# Manfaat dan Tujuan Kemasan Louw dan Kimber (2007).

3. Containment or Agglomeration; Pengemasan barang juga bertujuan untuk mengelompokkan sehingga proses penanganan dan transportasi menjadi lebih efisien.

4. Information Transmission; Pada kemasan juga dapat dicantumkan mengenai cara menggunakan transportasi, daur ulang, dan membuang kemasan atau label tersebut

5. Reducing Theft; Pemasangan kemasan pada produk/ barang juga bertujuan untuk mencegah pencurian dengan melihat kerusakan fisik pada kemasan.

6. Convenience; Kemasan merupakan fitur yang menambah kenyamanan dalam distribusi, penanganan, penjualan, tampilan, pembukaan, kembali penutup, penggunaan dan digunakan kembali.

7. Marketing; Desain kemasan dan label dapat dimanfaatkan oleh pemasar untuk mendorong calon pembeli untuk membeli produk.

# **JENIS KEMASAN**

## **KEMASAN SEDIAAN FARMASI**

# JENIS KEMASAN



Struktur Isi

Frekuensi Pemakaian

Tingkat Kesiapan Pakai

# JENIS KEMASAN BERDASARKAN STRUKTUR ISI

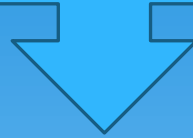
Merupakan wadah yang dibuat sesuai dengan isi dari kemasan tersebut. Jenis kemasan ini dapat dibedakan menjadi tiga, kemasan primer, kemasan sekunder dan kemasan tertier

**Kemasan Primer;** pengertian kemasan primer adalah bahan kemas yang menjadi wadah langsung bahan makanan. Misalnya kaleng susu, botol minuman, dan lain-lain.

**Kemasan Sekunder;** pengertian kemasan sekunder adalah wadah yang berfungsi memberikan perlindungan terhadap kelompok kemasan lainnya. Misalnya, kotak kardus untuk menyimpan kaleng susu, atau kotak kayu untuk menyimpan buah, dan lain-lain.

**Kemasan Tersier;** pengertian kemasan tersier adalah kemasan yang digunakan untuk menyimpan atau melindungi produk selama proses pengiriman.

## JENIS KEMASAN BERDASARKAN FREKUENSI PEMAKAIAN



**Kemasan Disposable;** yaitu kemasan sekali pakai yang hanya digunakan sekali saja lalu dibuang. Misalnya wadah plastik, bungkus daun pisang, dan lain-lain.

**Kemasan Multi Trip;** yaitu kemasan yang dapat digunakan berkali-kali oleh konsumen dan dapat dikembalikan kepada agen penjual agar digunakan kembali. Misalnya, botol minuman.

**Kemasan Semi Disposable;** yaitu kemasan yang tidak dibuang karena dapat digunakan untuk hal lain oleh konsumen. Misalnya, kaleng biskuit.

# BAHAN PENGEMAS

Setiap bahan termasuk bahan cetakan, yang digunakan dalam pengemasan produk farmasi

- \* Fungsi/Tujuan Pengemasan:
  - \* Wadah selama penyimpanan, distribusi/transportasi
  - \* Melindungi produk di dalamnya
  - \* Penampilan dan penggunaan
  - \* Memberikan identifikasi dan informasi
  - \* Memberikan kenyamanan pengguna



**Trend Tujuan pengemasan sekarang:**

**Menambah value**

**Memperbaiki penampilan**

**Mencegah pemalsuan**

**Mengikuti mode/trend**

**Kemasan pangan** adalah bahan yang digunakan untuk mewadahi dan/atau membungkus pangan baik yang bersentuhan langsung dengan pangan maupun tidak.

**Kemasan bahan alami** adalah kemasan yang diperoleh dari tumbuhan atau hewan tanpa mengalami proses dan tidak mengalami perubahan sifat atau karakteristik dasarnya.

# Bahan dasar

plastik, selofan, kertas, karton, karet,  
elastomer, logam, paduan logam,  
keramik, dan/atau gelas

# Macam-macam bahan dasar

- \* **Plastik** adalah senyawa makromolekul organik yang diperoleh dengan cara polimerisasi, polikondensasi, poliadisi, atau proses serupa lainnya dari monomer atau oligomer atau dengan perubahan kimiawi makromolekul alami.

**Plastik daur ulang** adalah plastik yang diproses ulang berasal dari limbah satu jenis atau lebih plastik, berpotensi tinggi untuk melepaskan migran ke dalam pangan sehingga berisiko terhadap kesehatan

- \* **Keramik** adalah barang yang dibuat dari campuran bahan anorganik yang umumnya terbuat dari tanah liat atau mengandung silikat kadar tinggi dan ke dalamnya dapat ditambahkan bahan organik melalui proses pembakaran.

# Macam-macam bahan dasar

- \* **Gelas** adalah campuran pasir dengan soda abu (serbuk mineral/pasir putih dengan titik leleh rendah), batu kapur dan pecahan atau limbah atau gelas yang didaur ulang.
- \* **Karet** adalah polimer alami yang jika ditarik atau ditekan dan dilepas akan kembali ke bentuk semula.
- \* **Elastomer** adalah karet sintetis yang jika ditarik atau ditekan dan dilepas akan kembali ke bentuk semula.

# Macam-macam bahan dasar

- \* **Kertas** adalah bahan dalam bentuk lembaran koheren atau jaringan yang dibuat dengan diposisi serat tumbuhan, mineral, hewan atau sintetis, atau campurannya, dengan atau tanpa penambahan bahan lain.
- \* **Karton** adalah istilah umum untuk jenis kertas tertentu yang mempunyai kekakuan relatif tinggi.

# Macam-macam bahan dasar

- \* **Paduan logam** adalah bahan logam, homogen pada skala makroskopik, terdiri dari dua atau lebih unsur yang bergabung sedemikian rupa sehingga bahan tersebut tidak mudah dipisahkan secara mekanis.
- \* **Selofan** adalah lembaran tipis yang diperoleh dari selulosa murni, berasal dari kayu atau katun yang tidak dapat didaur ulang.

# Bahan tambahan pada kemasan

- \* Bahan tambahan adalah bahan yang sengaja ditambahkan ke dalam bahan dasar dengan maksud untuk mempengaruhi sifat, warna dan/atau bentuk kemasan.
- \* **Bahan tambahan** kemasan meliputi bahan yang berfungsi sebagai antimikroba (*antimicrobial*), pengawet (*preservative*), pensanitasi (*sanitizing*), pembentuk plastik berbusa (*blowing*), perekat (*adhesive*), antikorosi (*anticorrosive*), antistatik dan atau anti embun (*antistatic and/or antifogging*), penjernih (*clarifying*),

- \* pewarna (colorant),
- \* pengemulsi dan atau aktif permukaan (emulsifier and/or surface active),
- \* pelumas (lubricant),
- \* pemlastis (plasticizer),
- \* pembebas (release),
- \* pengisi (filler),
- \* penstabil (stabilizer),

**Bahan tambahan** kemasan meliputi antihalang (*antiblocking*), antikempal (*antifoulant*), pemodifikasi (*modifier*), dan pemutih (*bleaching*).



# CONTOH KEMASAN MAKANAN



# CONTOH KEMASAN KOSMETIK



# CONTOH KEMASAN OBAT



# **JENIS KEMASAN FARMASI**

**KEMASAN  
SEDIAAN FARMASI**

# BAHAN KEMAS PRIMER

- Adalah bahan kemas yang kontak langsung dengan bahan yang dikemas -produk-
- Antara lain: strip/blister, botol, ampul, vial, plastik, dll.
- Untuk menjamin stabilitas produk, harus ditetapkan syarat yang sangat tegas terhadap bahan kemas primer, yang kontak langsung dengan produk, baik berupa cairan, padatan, maupun semipadat.

# BAHAN KEMAS SEKUNDER

- Adalah pembungkus selanjutnya, biasanya dikenal dengan inner box
- ☐ Umumnya tidak berpengaruh terhadap stabilitas produk

# BAHAN KEMAS TERTIER

- Adalah pembungkus setelah skunder, biasanya berupa outer box ☐ Umumnya tidak berpengaruh terhadap stabilitas produk

# KEMASAN UNIT TUNGGAL

- Suatu kemasan sekali pakai diistilahkan dengan kemasan satu dosis. ☐ Kemasan obat unit tunggal dapat ditampilkan pada skala besar oleh pabrik farmasi atau pada skala kecil oleh apotek yang menyalurkan obat tersebut



# Keuntungan kemasan unit tunggal

Identifikasi positif dari masing-masing unit dosis setelah obat tidak berada di tangan ahli farmasi dan perawat ☐ Menyebabkan berkurangnya kesalahan karena obat ☐ Berkurangnya kontaminasi obat ☐ Mengurangi waktu penyiapan dan penyaluran ☐ Memudahkan pengawasan obat di apotek dan tempat perawatan (RS) ☐ Mengeliminasi sisa obat

# KEMASAN STRIP/BLISTER

- Merupakan kemasan yang menganut sistem dosis tunggal, biasanya untuk sediaan padat per oral.
- Bahan kemasan dapat berupa kertas, kertas timah (aluminium foil), plastik/selofan, sendiri atau dalam bentuk kombinasi.
- Sekarang obat banyak dikemas dalam aluminium foil untuk mencegah penguraian karena pengaruh cahaya dan kelembaban

# PRODUK PEKA CAHAYA

- Banyak produk farmasi membutuhkan wadah yang dapat menahan masuknya cahaya untuk melindunginya dari peruraian fotokimia.
- Suatu wadah yang terbuat dari gelas berkualitas baik akan cukup mengurangi transmisi cahaya untuk melindungi sediaan farmasi yang peka cahaya
-

# PRODUK PEKA CAHAYA

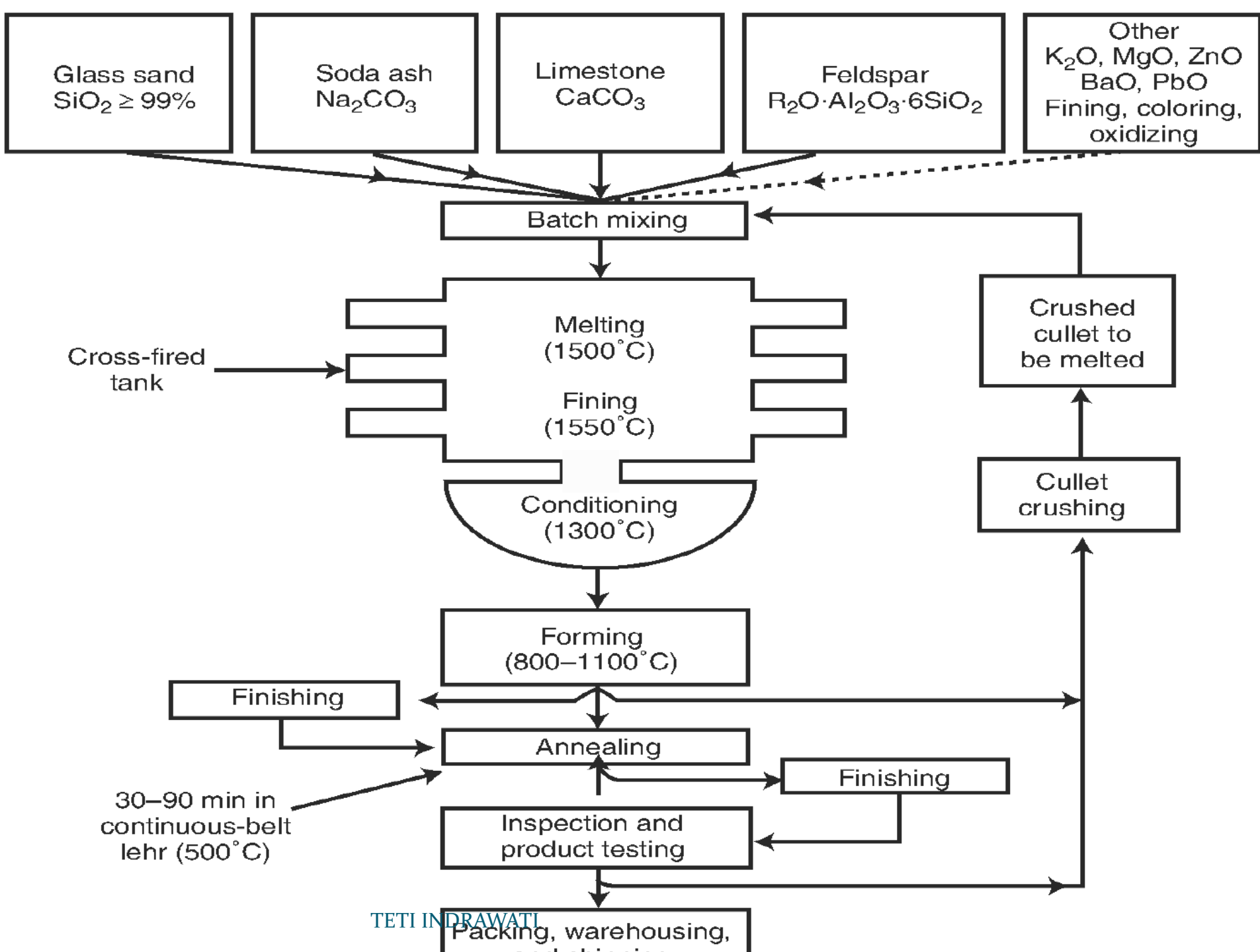
- Penggunaan bungkus luar atau karton dapat juga digunakan untuk melindungi sediaan farmasi yang peka terhadap cahaya. [?] Wadah yang dapat memberikan proteksi dari cahaya harus memenuhi standar yang menentukan batas transmisi cahaya yang dapat diterima pada panjang gelombang cahaya antara 290 dan 450 nm.

# WADAH GELAS

- Gelas yang digunakan untuk mengemas sediaan farmasi digolongkan menjadi 4 kategori, tergantung pada bahan kimia gelas tersebut dan kemampuannya untuk mencegah peruraian. Tipe I umumnya merupakan gelas yang paling tahan dari ke-4 kategori tersebut.
- Masing-masing tipe gelas diuji menurut daya tahannya terhadap serangan air.
- Derajat serangan ditentukan oleh jumlah alkali yang dilepaskan oleh gelas tersebut pada kondisi uji tertentu.
- Melarutnya alkali dari gelas ke dalam suatu larutan sediaan farmasi atau endapan yang ditempatkan dalam wadah dapat mengubah stabilitas produknya.

# WADAH GELAS

- Gelas terdiri atas campuran oksida
  - $\text{SiO}_2$ ,  $\text{B}_2\text{O}_3$ ,  $\text{GeO}_2$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$ ,  $\text{V}_2\text{O}_5$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$
  - $\text{Na}_2\text{O}$ ,  $\text{K}_2\text{O}$ ,  $\text{Li}_2\text{O}$ ,  $\text{CaO}$
- $\text{SiO}_2$ : titik lebur tinggi, *low thermal expansion*, tahan terhadap bahan kimia
- $\text{B}_2\text{O}_3$ : tahan panas dan bahan kimia
- Ion K: kurang mudah bergerak dibanding ion Na; ion Li lebih mudah bergerak dibanding ion Na;  $\text{CaO}$  menghambat pergerakan ion



- Jenis gelas:
  - *Soda lime* ,
    - 90% dari gelas yang beredar
    - Kurang tahan terhadap bahan kimia bila dibanding borosilikat
    - Tidak tahan mendapat perubahan panas yang mendadak



# -Soda lime:(lanjutan)

- Daya tahan terhadap bahan kimia dapat ditingkatkan dengan melakukan proses dealkalisasi pada permukaan gelas, yaitu dengan pemaparan  $SO_2$  (dari ammonium sulfat) sebelum digunakan:
  - $Na_2O + SO_2 + 1/2O_2 \rightarrow Na_2SO_4$
  - $Na_2SO_4$  tetap ada di permukaan sebagai endapan halus yang harus dihilangkan dengan pencucian yang baik
  - Proses ini dapat mengurangi alkali terekstrak hingga  $f=25$
  - USP type III/NP dapat ditingkatkan menjadi type II

- **Borosilikat**, sangat tahan terhadap bahan kimia
- **Amber glass**, dengan penambahan bahan pewarna yang berasal dari metal, misal kemerahan (campuran  $\text{MnO}_2$  dan  $\text{CrO}_3$ ), biru ( $\text{CoO}$ ), abu-abu ( $\text{N}_2\text{O}$ ), hijau ( $\text{Cr}_2\text{O}_3$ ) → berpotensi untuk meninggalkan *trace ion*, terutama besi.

# KLASIFIKASI GELAS MENURUT USP

- Tipe I: borosilikat ( $\text{SiO}_2 + \text{B}_2\text{O}_5$ ),

sangat tahan terhadap bahan kimia, *leachability* rendah, koefisien ekspansi panas rendah



- Tipe II: gelas soda lime yang didealkalinasi,
  - kurang tahan terhadap bahan kimia dibanding Tipe I
  - dapat ditingkatkan kualitasnya dengan pemaparan dengan SO<sub>2</sub> yang dipantau suhu dan kelembabannya pada saat proses.

Dealkalinasi ini akan rusak bila disterilisasi berulang, didepirogenasi atau dengan menggunakan deterjen yang alkalis;

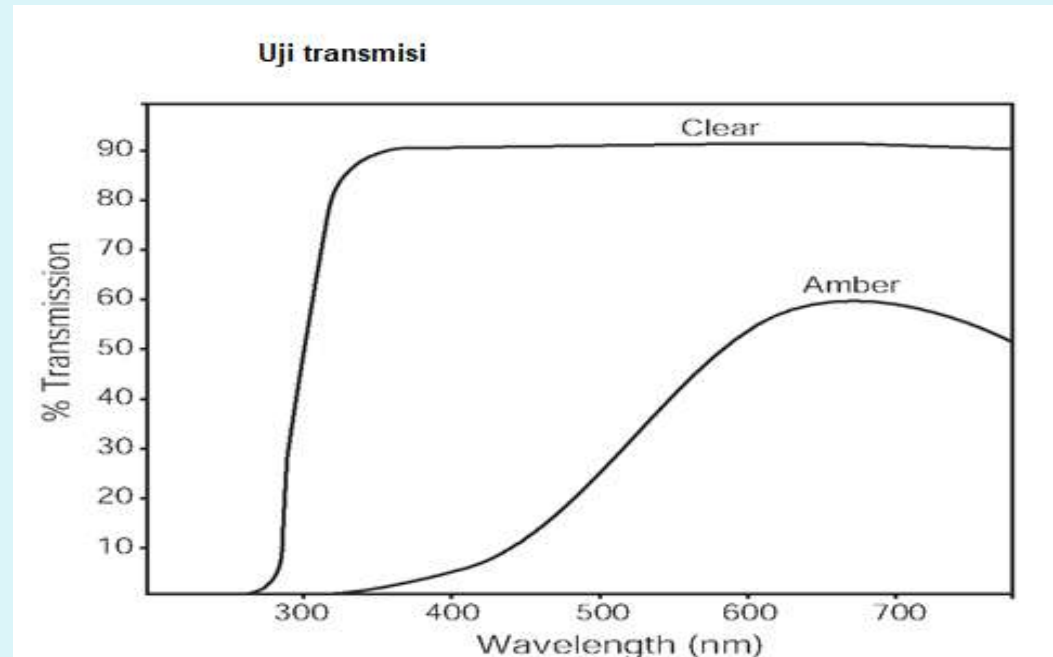
- koefisien ekspansi panas lebih besar dari Tipe I;
- cocok untuk produk yang mempunyai sifat buffer <7

- **Type III: gelas soda lime dengan kadar  $\text{Na}_2\text{O}$  dan  $\text{CaO} >$  Tipe II;**
  - mengandung oksida yang mudah migrasi dalam jumlah yang  $>$  Tipe II;
  - cocok untuk produk yang tidak mengandung air
- **Type NP (Non Parenteral): gelas soda lime untuk sediaan oral**

# UJI TERHADAP GELAS, FI IV <1271>

- Uji transmisi cahaya, spektrofotometrik, % transmisi cahaya pada panjang gelombang antara 290 – 450 nm

Isi (ml)	Transmisi max(%)
1	25
2	20
3	15
10	13
20	12
50	10



- Uji tahan bahan kimia,
  - untuk menetapkan daya tahan wadah kaca baru terhadap air
  - Ditentukan dari jumlah alkali yang terlepas dari kaca karena pengaruh media pada kondisi tertentu
  - Kaca yang tahan → jumlah alkali sangat kecil
  
- Uji serbuk kaca

# Syarat alkalinitas wadah gelas

Jenis	Ukuran isi (ml)	Pengujian	Max ml H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 0,02 N
I	Semua	Sampel dijadikan serbuk	1
II	< 100	Sampel diisi aquadest	0,7
	➤ 100	Sda	0,2
III	Semua	Sampel dijadikan bubuk	8,5
IV	semua	sda	15



# Uji Serbuk Gelas (tipe I dan III)

Gelas diserbuk, diayak 40/50 mesh.

Besi dibersihkan dengan magnet

Dicuci dengan aseton (30 ml) dalam beker 250 ml, selama 30 menit, keringkan 140 der 20 menit

10,0 g+50 ml aqua pi, panaskan 121 der 30 menit, dinginkan, titrasi dengan 0.020 N-sulfuric acid, indikator metil merah.

# Water attack u gelas tipe II

- Wadah diisi dengan aqua pi 90 5 volume.
- Autoclave 121 der 60 menit
- Ambil 100 ml, titrasi dengan 0.020 N-sulfuric acid, indikator metil merah
- Volume?
- Ukuran wadah?
- Cocokkan dengan tabel

---

**Maximum volume of 0.01 M HCl per 100 ml of test liquid (ml)**

---

**Containers**

---

<b>Filling volume (ml)</b>	<b>Type I and II</b>	<b>Type III</b>
Up to 1	2.0	20.0
Above 1 and up to 5	1.8	17.6
Above 2 and up to 5	1.3	13.2
Above 5 and up to 10	1.0	10.2
Above 10 and up to 20	0.80	8.1
Above 20 and up to 50	0.60	6.1
Above 50 and up to 100	0.50	4.8
Above 100 and up to 200	0.40	3.8
Above 200 and up to 500	0.30	2.9
Above 500	0.20	2.2

# **Arsenic test (sampel dari water attack)**

**USP Test Method: <211> Arsenic –**

**Method 1. Arsenic is reduced to arsine  
& reacted with silver diethyldithiocarbamate  
to form a red complex**

**Specification: Type I = 0.1 µg/g**

**EP Test Method: Hydride-generation  
atomic absorption spectroscopy**

**Specification: Type I and II = 0.1 ppm**

# Aluminium test

Data konsentrasi toksik belum ada  
0.2 mg/L is considered safe,  
>> Dementia, alzheimer

# Kesalahan Ukuran

- Kesalahan dimensi yg menyebabkan kegagalan pemakaian
- Meliputi :
  - Kesalahan tinggi
  - Kesalahan badan
  - Penyimpangan konsentrasitas
  - Kesalahan Isi
- Tingkat Mutu Lulus 1%

# Toleransi Tinggi

Tinggi botol (mm)	Toleransi (mm)
< 108	0,8
108-215,9	1,2
215,9-304,8	1,6
304,8-381	2,0
381-508	2,4
> 508	3,2

## Toleransi Badan (diameter)

Diameter (mm)	Toleransi (mm)
< 25,4	0,6
25,4-57,2	0,8
57,2-76,2	1,2
76,2-114,3	1,6
114,3-146	2,0
146-171,5	2,4
171,5-196	2,8
> 196	3,2

## Penyimpangan Konsentrisitas

Jenis Mulut	Penyimpangan Maximum
Sempit	0,8% tinggi botol
Sedang	1% tinggi botol
Lebar	1,3% tinggi botol

## Tebal Gelas minimum

Isi (ml)	Botol Penampang Bulat & Lonjong	Botol Penampang Persegi (mm)
0-100	0,9	1,0
100-230	1,0	1,1
230-500	1,1	1,1
500-1125	1,3	1,3
>1125	1,5	1,5

## Toleransi Isi

Isi (ml)	Toleransi (ml)	Isi (ml)	Toleransi
< 3,6	0,28	340,9-454,6	6,2
14,2-28,4	0,44	454,6-568,2	7,1
28,4-56,8	0,90	568,2-824,0	8,9
56,8-92,3	1,3	824,0-1.051,3	10,7
92,3-120,8	2,2	1051,3-1.307,0	12,4
120,8-142,1	2,7	1307,0-1619,5	14,2
142,1-170,5	3,1	1619,5-2130,9	17,8
170,5-227,3	3,6	2130,9-2689,2	21,3
227,3-284,1	4,4	2689,2-3267,4	24,9
284,1-340,9	5,3	3267,4-3977,7	28,4



# Cacat Tampak

## **Klasifikasi :**

- 1. Cacat kritis : cacat botol yg membahayakan pemakai**
- 2. Cacat Fungsional : cacat yg menyebabkan kegagalan pengemasan**
- 3. Cacat rupa : cacat botol yg tdk mengakibatkan kegagalan dlm pengemasan walaupun tampak kurang baik**

## Tingkat Mutu Lulus Cacat Tampak

Jenis Cacat	Tingkat Mutu Lulus (%)
Kritis	0,065
Fungsional	1
Rupa	6,5

Glass as a packaging material has many advantages. Glass provides the following advantages:

- Total impermeability to gaseous environmental contaminants.
- Total impermeability to loss of essential volatile ingredients by diffusion through the container walls.
- Excellent clarity and attractive sparkle.
- Ease of cleaning and sterilizing with heat.
- A variety of shapes and it can accept a wide variety of closure types.
- Ease of filling, closing, unscrambling, labeling, and cartoning.
- Good compressional strength to allow efficient storage, especially allowing cartons of glass to be stacked high in warehouse.
- Ease of hot filling.

Glass has disadvantages that include the following:

- Breakage—when it breaks, it shatters into numerous sharp fragments.
- Weight—with a density of 22.5 g/ml, along with brittle character thick container walls, they become quite heavy.
- Cost—in some cases, they are very expensive because of their weight and the type of fabrication involved.<sup>[4]</sup>



# WADAH PLASTIK

- Beberapa faktor yang menyebabkan industri farmasi semakin banyak menggunakan wadah plastik: 1. Jika dibandingkan dengan wadah gelas, wadah plastik beratnya ringan dan lebih tahan terhadap benturan □ biaya pengangkutan lebih murah dan risiko wadah pecah lebih kecil 2. Desain wadahnya beragam dan penerimaan pasien terhadap wadah plastik cukup baik.

- Penggunaan wadah plastik relatif lebih efektif. Dalam pembentukan botol plastik yang dapat dipencet dapat menyebabkan wadah tersebut berfungsi ganda baik sebagai pengemas maupun sebagai aplikator untuk sediaan-sediaan seperti obat mata, obat hidung, dan lotio.

## ● Plastik

- Adalah resin organik sintetik yang bisa terdiri atas karbon, hidrogen, oksigen, nitrogen dan klorin. Sumber karbon adalah dari minyak bumi atau selulosa; nitrogen dan oksigen dari udara, hidrogen dan oksigen dari air dan klorin dari garam.
- Polimer dari monomer yang mempunyai 2 fungsi, yaitu mempunyai ikatan tidak jenuh  $C=C$  atau monomer yang mempunyai 2 gugus fungsional yang berbeda,  $CH_2-CHR-COOH$



# Komponen plastik

- Binder
- Komponen tambahan:
- Plasticizer
- Filler
- Pigment
- Etc.

- Komponen utama plastik (binder) adalah monomer (sebelum membentuk polimer), Polimer gabungan dari beberapa monomer yang akan membentuk rantai yang sangat panjang.

Bila rantai tersebut dikelompokkan bersama-sama dalam suatu pola acak, menyerupai tumpukan jerami → amorp, jika teratur hampir sejajar → kristalin dengan sifat yang lebih keras dan tegar (Syarief, et al., 1988).

# Ikatan binder

- Dua jenis plastik:
  - **Termoset**, hasil reaksi kimia dari jaringan 3 dimensi yang saling berpotongan dan berikatan satu sama lain, menjadi keras dan tidak berubah meskipun dipanaskan.
  - **Termoplastik**, terdiri atas molekul yang sangat besar dari polimer yang berikatan kuat secara kohesif-adesif, berbentuk padat pada suhu kamar dan cair kental pada suhu tinggi

klasifikasi plastik menurut struktur kimianya (Eden dan Davidson (1970)) yaitu:

1. **Linear**, bila monomer membentuk rantai polimer yang lurus (linear) maka akan terbentuk plastik thermoplastik yang mempunyai sifat meleleh pada suhu tertentu, melekat mengikuti perubahan suhu dan sifatnya dapat balik (reversible) kepada sifatnya yakni kembali mengeras bila didinginkan (THERMOPLASTIC).
2. **Jaringan tiga dimensi**, bila monomer berbentuk tiga dimensi akibat polimerisasi berantai, akan terbentuk plastik thermosetting dengan sifat tidak dapat mengikuti perubahan suhu (irreversible). Bila sekali pengerasan telah terjadi maka bahan tidak dapat dilunakkan kembali. (THERMOSET)

## **Contoh Thermoplastik adalah:**

- polietilen,
- polipropilen,
- polistiren dan
- Polivinilklorida
- poliamida
- PETF
- Poliakrilik
- dll

## **Contoh termoset adalah:**

- Harsa phenol
- Harsa melamin

# Macam-macam thermoplastik

## POLIOLEFIN

1. Polietilen ( $\text{CH}_2=\text{CH}_2$ )
  - tekanan tinggi (low density) = elastis, fleksibel, tdk dpt disterilisasi
  - Tekanan rendah (hi density) = keras, dapat disterilisasi
2. Polipropilen  
kondisi panas  $140^\circ\text{C}$  sangat kaku/keras, rapuh pada kondisi dingin  $0^\circ\text{C}$ , dapat disterilisasi.
3. Politetrafluoroetilen  
resisten suhu tinggi ( $280^\circ\text{C}$ ) & mantap thd pengaruh kimia

# Macam-macam thermoplastik

## POLIOLEFIN

1. Polietilen ( $\text{CH}_2=\text{CH}_2$ )
  - tekanan tinggi (low density) = elastis, fleksibel, tdk dpt disterilisasi
  - Tekanan rendah (hi density) = keras, dapat disterilisasi
2. Polipropilen  
kondisi panas  $140^\circ\text{C}$  sangat kaku/keras, rapuh pada kondisi dingin  $0^\circ\text{C}$ , dapat disterilisasi.
3. Politetrafluoroetilen  
resisten suhu tinggi ( $280^\circ\text{C}$ ) & mantap thd pengaruh kimia

# Macam-macam thermoplastik

POLIESTER (: Polietilentereftalat (PETF))

- Dapat disterilkan, mantap thd dingin & pengaruh senyawa kimia
- Mengeras, tahan beban mekanik
- Seperti kaca, mengkilap, mantap thd pengaruh mekanik, kimia, dingin, dapat disterilkan, tdk peka air, kedap minyak & lemak, tdk berbau, tdk berasa.
- Tidak kedap gas, tipis (ketebalan rendah)



# Macam-macam thermoplastik

## POLIKARBONAT (PK)

- Resisten thd perubahan suhu ( $-215^{\circ}\text{C}$  sampai  $275^{\circ}\text{C}$ )
- Resisten thd pewarna, permeabilitas gas dan air terlalu tinggi
- Banyak utk membuat botol.

# Macam-macam thermoplastik

## POLIAMIDA

- Molekul tinggi berupa serabut spt sutra
- Mantap thd suhu, dpt disterilisasi, kaku, resisten thd pengaruh kimia, kedap minyak & lemak.
- Permeabilitas gas dan air tinggi.

# Macam-macam thermoplastik

## POLISTIREN

- Plastik tertua, bhn amorf keras, transparan spt gelas, dpt dipanaskan hanya sampai suhu  $75^{\circ}\text{C}$ , pd  $95^{\circ}\text{C}$  menjadi lunak mirip dempul.
- Permeabilitas gas dan air tinggi.

## POLIAKRILAT, POLIMETAKRILAT

- Gigi buatan, pemantap perban, pelekats plester, lak penyalut, penukar ion

# Macam-macam Thermoset

HARSA FENOL, HARSA MELAMIN

- Tutup skrup gelas-gelas obat

HARSA EPOKSIDA

- Cat korosi, komponen dasar pipa / wadah tekanan tinggi

# Syarat-syarat plastik untuk pengemas farmasi

- Tebal → mikro org., gas, air tdk melintas
- Hrs dpt disterilkan dlm keadaan kosong/isi
- Tdk membebaskan bhn asing dan mengadsorpsi isi
- Inert thd bahan yg diisi
- Elastisitas sesuai
- Murah

# Bahan kemas sediaan

- **Larutan**  
digunakan PE, mengadsorpsi 5-10% bisa diabaikan
- **Suppositoria**  
PVC, PVDC
- **Simplisia**  
kantong plastik tdkterkoyakkan  
untuk kandungan ma pakai PVDC  
PE dan PVC dapat menyerap kandungan ma
- **Lemak dan Minyak**  
tdk permeabel thd asam (dpt otooksidasi → tengik)
- **Tablet, Kapsul**  
PP, Poliester, Poliamid ( PE tdk dipakai krn permeabel thd gas dan air)
- **Cairan kental**  
digunakan wadah plastik yg permeabilitas tinggi tdk masalah, kecuali bahan yg higroskopis.

# Keuntungan wadah plastik

- ringan,
- transparan,
- kuat,
- termoplastis (mudah dibentuk)
- selektif dalam permeabilitasnya terhadap uap air, O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>. ( permeabilitas terhadap uap air dan udara menyebabkan plastik mampu berperan memodifikasi ruang kemas selama penyimpanan (Winarno, 1987)
- menarik selera konsumen (Lipton, 1972).

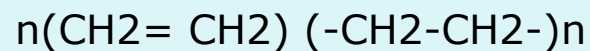
# KOMPONEN DALAM PLASTIK

- Biji plastik
- Bahan tambahan/Aditif:
  - Lubrikan,  
untuk memudahkan proses pembuatan (menurunkan viskositas atau menghindari lengket antara plastik dan cetakan). Contoh: asam stearat dan esternya, parafin wax, polietilen wax
  - Bahan penstabil (*stabilizer*),  
untuk menghambat/mencegah rusaknya plastik karena sinar, panas, sinar terionisasi dan tekanan serta memperbaiki sifat cepat usang (aging). Beberapa larut dalam media air sehingga dapat terekstraksi ke dalam produk. Contoh: epoxidized soybean oil, organotin, campuran metal (barium-cadmium benzoat), garam alkali anorganik dan alkali tanah, garam asam lemak, turunan urea, ester asam  $\beta$ -amino-kroton, alkohol alifatik, amin aromatik, lemak terepoksidasi



Polietilen merupakan film yang lunak, transparan dan fleksibel, mempunyai kekuatan benturan serta kekuatan sobek yang baik. Dengan pemanasan akan menjadi lunak dan mencair pada suhu 110°C. Berdasarkan sifat permeabilitasnya yang rendah serta sifat-sifat mekaniknya yang baik, polietilen mempunyai ketebalan 0.001 sampai 0.01 inchi, yang banyak digunakan sebagai pengemas makanan, karena sifatnya yang termoplastik, polietilen mudah dibuat kantung dengan derajat kerapatan yang baik (Sacharow dan Griffin, 1970).

Konversi etilen menjadi polietilen (PE) secara komersial semula dilakukan dengan tekanan tinggi, namun ditemukan cara tanpa tekanan tinggi. Reaksi yang terjadi adalah sebagai berikut:



Etilen polimerisasi Polietilen

Polietilen dibuat dengan proses polimerisasi adisi dari

- *Plasticizer,*

untuk menambah sifat plastisitas, elastisitas, fleksibilitas /daya lentur dan mudah mengalir pada saat cair, mengurangi temperatur transisi gelas ( $T_g$ = suhu pada saat polimer amorph atau bagian dari polimer amorph dalam kristal polimer berubah dari padat dan relatif rapuh menjadi kental atau mulur (?).

PVC mempunyai  $T_g \pm 80^\circ\text{C}$  dengan penambahan sejumlah plasticizer akan berubah menjadi  $T_g=0$ , sehingga menjadi fleksibel.

Contoh: DEHP (diethylhexylphthalate).

Dapat bermigrasi pada permukaan plastik sehingga dapat terekstraksi ke dalam produk.

: gliserol, glikol, alkohol tinggi, ester as.dikarboksilat, as. Ftalat, as. Adipat, as. sebasinat

## Antioksidan,

untuk mencegah rusaknya plastik karena terjadinya oksidasi sehingga akan menambah umur produk. Sebab oksidasi: panas, radiasi UV, gesekan mekanik atau adanya pencemar yang reaktif. Mekanisme: degradasi dimulai dengan terbentuknya radikal bebas; antioksidan bekerja dengan menahan terbentuknya radikal bebas selama umur plastik

- Primer: mengikat radikal bebas (berupa fenolik yang mempunyai gugus NH atau OH yang dapat memberikan ion H kepada radikal), contoh: butilat hidroksitoluen
- Sekunder: mengurangi hidropersida tak stabil yang terbentuk menjadi produk inert yang mencegah berkembangnya radikal. Digunakan bersama antioksidan primer untuk menambah stabilitas. Contoh: tioester, fosfit

Dapat bermigrasi ke permukaan plastik sehingga dapat masuk ke dalam produk.

Antioksidan dapat bereaksi dengan aditif lain sehingga timbul reaksi yang tidak diinginkan.

: turunan benzotriazol, benzofenon, turunan as. Salisilat, akrilnitril tersubstitusi.

- **Antistatik**, untuk mencegah meningkatnya muatan statik pada permukaan plastik yang dapat menyebabkan plastik lengket. Contoh: garam ammonium kuarterner.
- **Slipping agent**, untuk mengurangi koefisien gesekan dari plastik sehingga akan memberikan sifat antilekat/antiblok pada produk akhir plastik
- **Zat warna/pigment**, untuk memberi warna plastik, dapat terekstraksi ke dalam produk

Dalam farmakope (USP/BP) bahan tambahan ini dibatasi jumlahnya terutama untuk produk parenteral ( tidak boleh lebih dari 3 antioksidan dan jumlah total tidak lebih dari 0.3%)

# MASALAH POTENSIAL PADA PLASTIK

- Aditif terekstraksi kedalam produk → lakukan uji untuk mengetahui sifat fisiko- kimia dan kompatibilitas antara formulasi produk dan bahan pengemas plastiknya pada berbagai kondisi dan waktu penyimpanan.
- Potensi produk dan efektifitas preservatif menurun karena terserapnya bahan aktif/preservatif pada bahan plastik
- *Leaching* beberapa aditif atau bahan lain dari plastik kedalam produk → perubahan kemurnian, inkompatibilitas, terbentuknya partikel atau bahkan mungkin akan menyebabkan efek samping bila obat digunakan.

- Menguapnya bahan-bahan yang mudah menguap, juga gas inert dalam *headspace* melalui dinding wadah sehingga akan menurunkan potensi dan stabilitas. Masuknya oksigen udara, uap air atau gas-gas lain ke dalam wadah dapat menyebabkan degradasi oksidatif/hidrolitik
- Studi juga harus dilakukan terhadap sifat mekanis dari sistem bahan pengemasnya, misal menjadi mudah patah, mudah pecah. Hal ini dapat terjadi karena adanya reaksi dari produk dan bahan pengemas, kondisi penyimpanan atau keduanya.
- Kemasan plastik untuk farmasi harus menunjang stabilitas produk selama umur produk



# **Plastik utk Sediaan Parenteral**

# Uji Kimia Fisika Plastik Sediaan Parenteral

- Media ekstraksi : air murni, suhu ekstraksi 70°C
- Penyiapan sampel :

Plastik setara dg luas permukaan 120cm<sup>2</sup> untuk setiap 20 ml media ekstraksi. Potong menjadi strip ukuran 3mm x 5 cm. Masukkan potongan contoh ke wadah gelas tipe I, tambahkan air murni 150 ml, kocok kuat 30 dtk, keringkan, buang cairan. Ulangi pencucian.

Masukkan contoh ke labu ekstraksi, tambahkan media ekstraksi, panaskan dlm WB suhu 70C slm 24 jam, dinginkan. Dpt ekstrak



# Uji Kimia Fisika Plastik Sediaan Parenteral

- Media ekstraksi : air murni, suhu ekstraksi 70°C
- Penyiapan sampel :

Plastik setara dg luas permukaan 120cm<sup>2</sup> untuk setiap 20 ml media ekstraksi. Potong menjadi strip ukuran 3mm x 5 cm. Masukkan potongan contoh ke wadah gelas tipe I, tambahkan air murni 150 ml, kocok kuat 30 dtk, keringkan, buang cairan. Ulangi pencucian.

Masukkan contoh ke labu ekstraksi, tambahkan media ekstraksi, panaskan dlm WB suhu 70C slm 24 jam, dinginkan. Dpt ekstrak

# Sisa Pemijaran

- Lakukan terhadap sisa bahan tidak mudah menguap
- Tambahkan 1 ml asam sulfat ke dalam krus
- Panaskan hati-hati ad tidak terbentuk asap putih
- Pijarkan pada 800 °C, ad arang habis terbakar
- Dinginkan dlm desikator, timbang
- Lakukan hal yg sama dg lar. Blangko, perbedaan blangko & contoh tidak lebih dr 5 mg

# Kandungan Logam Berat

- Pipet 20 ml ekstrak, atur pH 3,0-4,0 dg asam asetat 1N atau  $\text{NH}_4\text{OH}$  6N, encerkan dg air ad 35 ml
- Pipet 2 ml lar. baku Timbal (kadar?), tambahkan 20 ml lar. Blangko, atur pH 3-4, encerkan dg air ad 35 ml
- Tambahkan 10 ml lar.  $\text{H}_2\text{S}$  pd tiap tabung, encerkan dg air ad 50 ml, tunggu 10 menit.
- Warna tabung contoh tidak lebih tua dr warna tabung baku Timbal

# Kapasitas Pendaparan

- Ambil 20 ml ekstrak contoh, titrasi scr potensiometrik ad pH 7 menggunakan HCl 0,01N atau NaOH 0,01 N, dilakukan juga pada blangko
- Perbedaan titran blangko & contoh tidak lebih dr 10 ml

# BIOCOMPATIBILITY

- What is Biocompatibility?

Material have no interaction with biological tissue: not being:

toxic,

injurious,

physiologically reactive,

immunological rejection

# Uji Reaktivitas secara Biologi

- Secara In Vitro : Uji difusi agar, Uji Kontak Langsung, Uji Eluasi
- Bila uji in vitro telah memenuhi, tidak perlu dilanjutkan dg uji in vivo, tetapi bila belum memenuhi maka harus dilanjutkan dg uji in vivo
- Secara in vivo : Uji Injeksi Sistemik, Uji intrakutan, Uji Implantasi

# What is the standard

- Standard of biocompatibility and clasification can be find in:
  1. USP
  2. ISO 10993, Biological Evaluation of Medical Devices.

# Uji Reaktivitas biologi in vitro

- Uji Difusi Agar

1. Suspensi sel fibroblas mamalia L-929 dibuat lapisan tunggal pd lempeng berdiameter 60 mm pada media agar
2. Inkubasikan dg ekstrak NaCl fisiologis dr sampel pd suhu  $37^{\circ}\text{C}$  slm 24 jam
3. Amati di bawah mikroskop, bila perlu menggunakan pewarna sitokimia



# Uji Reaktivitas biologi in vitro

- Uji Difusi Agar

1. Suspensi sel fibroblas mamalia L-929 dibuat lapisan tunggal pd lempeng berdiameter 60 mm pada media agar
2. Inkubasikan dg ekstrak NaCl fisiologis dr sampel pd suhu  $37^{\circ}\text{C}$  slm 24 jam
3. Amati di bawah mikroskop, bila perlu menggunakan pewarna sitokimia

Table 1. Classification of Plastics

Plastic Classes <sup>a</sup>						Tests To Be Conducted			
I	II	III	IV	V	VI	Test Material	Animal	Dose	Procedure <sup>b</sup>
x	x	x	x	x	x	Extract of Sample in Sodium Chloride Injection	Mouse	50 mL/kg	A (iv)
x	x	x	x	x	x	Chloride Injection	Rabbit	0.2 mL/animal at each of 10 sites	B
x	x	x	x	x		Extract of Sample in 1 in 20 Solution of Alcohol in Sodium Chloride Injection	Mouse	50 mL/kg	A (iv)
x	x	x	x	x		Solution of Alcohol in Sodium Chloride Injection	Rabbit	0.2 mL/animal at each of 10 sites	B
x				x		Extract of Sample in Polyethylene Glycol 400	Mouse	10 g/kg	A (ip)
				x		Polyethylene Glycol 400	Rabbit	0.2 mL/animal at each of 10 sites	B
x	x	x	x	x		Extract of Sample in Vegetable Oil	Mouse	50 mL/kg	A (ip)
				x		Vegetable Oil	Rabbit	0.2 mL/animal at each of 10 sites	B
x						Implant strips of Sample	Rabbit	4 strips/animal	C

<sup>a</sup> Tests required for each class are indicated by "x" in appropriate columns.

<sup>b</sup> Legend: A (ip)—Systemic Injection Test (intraperitoneal); A (iv)—Systemic Injection Test (intravenous); B—Intracutaneous Test (intracutaneous); C—Implantation Test (intramuscular implantation).

## KLASIFIKASI PLASTIK USP <88>

I	II	III	IV	V	VI	EXTRACT SAMPLE	ANIMAL	PROCEDURE
X	X	X	X	X	X	NaCl	Mouse	IV
X	X	X	X	X	X		Rabbit	IC
	X	X	X	X	X	20% EtOH/NaCl	Mouse	IV
	X	X	X	X	X		Rabbit	IC
		X		X	X	PEG 400	Mouse	IP
				X	X		Rabbit	IC
		X	X	X	X	Vegetable oil	Mouse	IP
				X	X		Rabbit	IC
			X		X	Implanted strip	Rabbit	IM

# Klasifikasi Plastik Berdasar Uji Biologi *in vivo*

Kelas Plastik	Uji Yang akan dilakukan			
	I II III IV V VI	Bahan Uji	Hewan	Dosis
X X X X X X X X X X X X	Ekstrak sampel dlm NaCl	Mencit (5 ekor) Kelinci (2 ekor)	50 ml/kg 0,2 ml/ekor pd tiap 10 tempat penyuntikan	Injeksi sistemik iv intrakutan
X X X X X X X X X X	Dlm Lar alkohol : NaCl (1:20)	Mencit Kelinci	sda	Sda
X X X X X	Dlm PEG 400	Sda	10 g /kg Sda	Sistemik ip
X X X X X X X X	Dlm minyak nabati	Sda	50 ml/kg sda	Sda (ip))
X X	Sampel strip implan	Kelinci (2 ekor)	4 strip/ekor	implantasi

# Pengamatan Uji Injeksi Sistemik

- Amati hewan uji stlh 4, 24, 48 & & 72 jam
- Bila tdk menunjukkan reaktivitas biologik lbh besar scr signifikan dibanding blangko maka memenuhi
- Bila 2 ekor/lebih mati/ perilaku abnormal: konvulsi/prostasi/ penurunan bobot tubuh > 2 g pd 3 ekor lebih maka tdk memenuhi persyaratan uji
- Bila ada hewan uji yg sedikit tanda reaktivitas & tdk lbh dr 1 ekor yg mati, maka ulangi uji pd 10 ekor hewan

# Pengamatan Uji Intrakutan

- Amati tempat penyuntikan apakah ada eritema, edema atau nekrosis slm 24, 48 & 72 jam & beri skor
- Stlh 72 jam, jumlah skor baik edema maupun eritema pd tiap kelinci
- Bagi masing<sup>2</sup> jumlah dg 12 (2 hewan x 3 waktu penilaian x 2 kategori penilaian).
- Memenuhi bila perbedaan skor rata-rata antara balngko & sampel tidak lebih dr 1
- Bila meragukan, uji diulang dg menggunakan 3 kelinci tambahan

Table 2. Evaluation of Skin Reactions

Erythema and Eschar Formation	Score
No erythema	0
Very slight erythema (barely perceptible)	1
Well-defined erythema	2
Moderate to severe erythema	3
Severe erythema (beet-redness) to slight eschar formation (injuries in depth)	4
Edema Formation <sup>*</sup>	Score
No edema	0
Very slight edema (barely perceptible)	1
Slight edema (edges of area well defined by definite raising)	2
Moderate edema (raised approximately 1 mm)	3
Severe edema (raised more than 1 mm and extending beyond the area of exposure)	4

\* Excludes noninflammatory (mechanical) edema from the blank or extraction fluid.

# Pengamatan Uji Implantasi

- **Implantasi 4 strip ke otot paravertebral pd satu sisi tulang blknng, 2,5-5 cm dr garis tengah & sejajar dg tlg blknng & terpisah 2,5 cm satu sama lain.**
- **Pelihara hewan slm 120 jam & korbankan, tunggu beberapa waktu ad jaringan dpt dipotong tanpa menimbulkan perdarahan.**
- **Periksa secara makroskopik jaringan & setiap strip implan dg menggunakan kaca pembesar & sumber cahaya tambahan.**
- **Amati tempat implantasi dr perdarahan, nekrosis, perubahan warna & infeksi, ukur enkapsulasi & beri skor**
- **Perbedaan skor rata-rata sampel & blangko tdk lebih dr 1**

# Faktor penting pd pemilihan pengemas

1. Sifat mekanik (wadah kaku/fleksibel)
2. Sifat optik (pd zat peka cahaya)
3. Kemantapan thd suhu dan tekanan
4. Sifat fisika bhn yg diisikan
5. Sifat fisiko-kimia material pengemas
6. Ukuran dan luas kontak antara bhn yg diisikan dg pengemas
7. Lama kontak
8. Suhu
9. Permeabilitas (dipengaruhi: konsentrasi, suhu, bhn pengemas, bhn pembentu pengemas, sinar terionisasi, tebal lapisan pengemas)
10. Adsorpsi (dipengaruhi: struktur material pengemas, konsentrasi, pH larutan, suhu)
11. Reaktivitas penuaan
12. Kemampuan sterilisasi



# Plastic Sterilisation

- Plastics for parenteral product – need sterilisation
- Methode of sterilisation:
  1. Autoclave
  2. dry heat
  3. gamma irradiation
  4. beta irradiation
  5. Gaseous treatment
  6. UV treatment (not recommended for plastics)
  7. Heating with bactericide
  8. chemical treatment
  9. high pressure sterilisation

# gamma irradiation

- 25 kGy (2,5 Mrad)
- Increase cross-link lead to decrease flexibility
- LDPE produce acid/formaldehyde
- Smeling the plastic before and after irradiation to detect changing in properties.

beta irradiation

Increasing in usage, milder, shorter than gamma irradiation.

# Gaseous treatment

- **Use Ethilen oxide:**
  1. **100% etilen oxide in negative presure**
  2. **10 – 15% in gas carrier (Nitrogen or CO<sub>2</sub>), because of its reactivity with drug product.**

**Degasing 7 – 14 days**

**Material extraction from LD polythene, plasticised PVC (both are fast), relatively slowly from polystirene.**

**Not recomended for ophthalmic and injectable product (FDA) or under 2 ppm (Europe/BP), included its reaction product ethilen glicol and epiclhorhidrin**

# Hydrogen peroxide

- For film sterilisation (recommended by FDA)
- 30 – 35 % in concentration and nmt 0,1 % residue

## Heating with bactericide

- Problems associated with decrease in preservative loss with plastics material



**KARET**

# TUTUP KARET

Bagian yang sangat penting dari sistem wadah-tutup sehingga dapat melindungi, menjaga kualitas dan penampilan produk sepanjang umur produk

Sistem penutup harus memenuhi satu/lebih syarat sbb:

- Mewadahi dan mempertahankan isi di dalam wadah primer
- Melindungi isi dari berbagai kontaminasi atau paparan bahan berbahaya selama penyimpanan dan transportasi
- Menjaga jangan ada kebocoran atau rembesan produk
- Membantu dalam penggunaan selanjutnya (kemampuan menutup kembali). Untuk tutup karet obat suntik harus mempunyai kemampuan untuk dapat menutup kembali dengan sempurna secepat mungkin (*resealability*)

- Sifat-sifat sistem penutup yang ideal:
  - Harus tidak reaktif secara fisik/kimia dengan formula produk
  - Tidak mempengaruhi kualitas formulasi karena penyerapan dari bahan-bahan dalam formulasi, tidak bereaksi dengan isi atau komponen-komponennya dapat terekstraksi ke dalam formula
  - Harus memberikan barrier yang baik agar semua gas/uap dari luar tidak dapat masuk ke dalam wadah
  - Untuk obat suntik:
    - Harus tidak terlalu kaku sehingga menghambat masuknya jarum
    - Harus tidak melepaskan fragment bila jarum masuk/keluar
    - Harus mempunyai elastisitas yang cukup agar dapat menutup dengan baik.

- **Komposisi tutup karet:**

- Bahan utama elastomer: latex (karet alam), polimer sintetik, atau kombinasi dari keduanya.
- Bahan tambahan/aditif:
  - Bahan untuk vulkanisir (sulfur, fenolik resin)
  - Akselerator (2-merkaptobenzotiazol)
  - Aktivator (zink oksida)
  - Pengisi (karbon hitam atau lime stone)
  - Antioksidan
  - Lubrikan



A: syringe pluger ; B,C,D Sleeve stopers  
E,G, H Vial stopper; F Bag injection side



**Table 2** Common elastomers used in parenteral packaging components

Elastomer	% Use	Reason
Butyl/halobutyls	~80	Excellent O <sub>2</sub> and moisture barrier
Natural/isoprene	~10	Excellent physical properties such as reseal
EPDM	~5	Good heat resistance and surface lubricity
Nitrile and neoprene	~3	Resistance to vegetable and mineral oils
SBR	~1	Blended with isoprene/NR or halobutyls to improve physical properties
Silicone	≪1	Excellent heat resistance; poor O <sub>2</sub> and moisture barrier; high cost

- KARET ALAM (cis 1,4-poliisopren)
  - Sifat-sifat:
    - Elastisitas/fleksibilitas tinggi
    - Self resealability sangat baik
    - Permeabilitas tinggi terhadap oksigen
    - Cepat aus terutama bila diotoklaf
    - Beberapa individu sensitif terhadap 1,4-poliisoprene dan dapat menyebabkan *anaphylactic shock* → untuk obat suntik harus disebutkan dalam label

# KARET SINTETIK

- Karet poliisopren:
  - sifat fisik sama dengan karet alam tetapi tekstur lebih seragam.
- Karet butil:
  - Tahan terhadap penuaan dan tahan terhadap penetrasi oksigen dan uap air
  - Stabil terhadap pengaruh temperatur
  - Kurang elastis sehingga kurang dapat terseal kembali
  - Harus diuji komponen yang terlarut dalam produk
  - Digunakan untuk produk antibiotika, iv, *freeze dried*, *plunger* pada siring sekali pakai

- **Karet butil terhalogenasi**
  - Sifat sama dengan karet butil
  - *Leaching* kurang
  - Tahan terhadap solven
  - Kompatibel dengan preservatif yang mengandung merkuri
  
- **Karet klorofen**
  - Tahan terhadap berbagai solven
  - Tahan penuaan
  
- **Karet silikon**
  - Inert secara fisiologis, tidak leaching
  - Relatif permeable terhadap uap air
  - Sangat permeable terhadap gas dan preservatif
  - Tidak tahan perubahan bentuk
  
- **Karet nitril butandien**
  - Sangat kompatibel dengan minyak mineral dan derivat asam lemak

- Untuk obat steril harus diingat beberapa faktor penting:
  - Penuaan
  - Deteriorisasi pada saat sterilisasi dengan otoklaf
  - Kekerasan → Tekanan yang diperlukan untuk melubangi
  - *Self sealability*
  - Fragmentasi
  - Penyerapan
  - Jumlah yang terekstraksi
  - Kadar air
  - Permeabilitas terhadap oksigen dan kelembaban
  - Kontaminasi partikel
  - Kompatibilitas secara kimia dengan produknya.

**Table 9** Autoclavable rubber compounds used in small-volume parenterals

Type	Additives	Water-vaporpermeation	Potential reactivity with product
Butyl	Moderate	Low	Moderate
Natural	High	Moderate	High
Neoprene	High	Moderate	High
Polyisoprene	High	Moderate	Moderate
Silicone	Moderate	Very high	Low

## UJI YANG HARUS DILAKUKAN

Tidak ada tutup yang secara sempurna mempunyai sifat-sifat yang dikehendaki dan cocok dengan produk yang dikemas, maka harus dilakukan uji terhadap kompatibilitas dan stabilitas, selain dimensi yang juga sangat penting.

- Uji elastisitas
- Uji kekerasan
- Uji fragmentasi
- Uji terhadap kemampuan transfer uap air
- Uji kompatibilitas dengan produk, sesuai dengan suhu, kelembaban dan waktu.

# PEMILIHAN TUTUP KARET

- Pabrik pembuat akan merekomendasikan bahan yang cocok untuk suatu produk
- Apakah telah memenuhi persyaratan farmakope untuk pasar negara yang dituju
- Lakukan penyaringan untuk menentukan kompatibilitas dengan produk, sesuai dengan persyaratan fungsi, cocok dengan peralatan yang tersedia, dapat menjamin integritas wadah-tutup.



- Lakukan terhadap lebih dari 3 pabrik/jenis produk tutup karet:
  - Lakukan pada kondisi terburuk, misal luas permukaan tutup karet yang luas
  - Simpan pada suhu penyimpanan produk dan suhu yang lebih tinggi (uji dipercepat)
  - Simpan vial pada posisi terbalik dan posisi tegak. Siringe pada posisi horizontal
  - Lakukan uji antara 6-8 bulan

- Pengamatan:
  - Tutup karet: perubahan fisik, perubahan secara fungsional, terbentuknya fragmen untuk pemakaian tunggal maupun pemakaian ganda
  - Formulasi produk: warna, pH, bentuk larutan (keruh, presipitasi), adanya bahan yang terekstrak, penentuan kadar bahan aktif

# Problems with rubber

- leaching of constituents (e.g., zinc)
- Adsorption of active ingredients or antimicrobial preservatives
- Coring produces rubber particulates



# TUTUP ELASTOMERIK

# Tutup Elastomerik untuk Injeksi

Bagian dari pengemas yang berhubungan langsung atau mungkin berhubungan langsung dengan obat

- Uji Fisiko kimia
- Uji Biologi
- Penyiapan Ekstrak 1
  1. Ditambahkan 200 ml air murni ke dalam sampel
  2. Tutup dg beker yg dibalik, otoklaf pd  $121^{\circ}\text{C}$  selama 2 jam
- Penyiapan Ekstrak 2
  1. Masukkan sampel pd bejana refluks, tambahkan 200 ml pembawa obat
  2. Refluks selama 30 menit

- Penyiapan Ekstrak 1

1. Ditambahkan 200 ml air murni ke dalam sampel
2. Tutup dg beker yg dibalik, otoklaf pd  $121^{\circ}\text{C}$  selama 2 jam

- Penyiapan Ekstrak 2

1. Masukkan sampel pd bejana refluks, tambahkan 200 ml pembawa obat
2. Refluks selama 30 menit

- Uji Zat Mereduksi

1. Ekstrak 1 sebanyak 50 ml titrasi dg iodum 0,01 N, dg indikator 3 ml kanji
2. Lakukan hal yg sama dg blangko
3. Hasil : perbedaan volume titran sampel dg blangko

- Uji Kekерuhan

1. Ekstrak 1 & 2 masukkan dalam sel nefelometer/turbidimeter
2. Lakukan pd blangko juga
3. Kekерuhan : perbedaan antara harga yg diperoleh dr blangko dengan sampel

- Uji Logam Berat

1. Gunakan ekstrak 1 atau 2 & blangko sebanyak 20 ml ke dalam tabung
2. Masukkan 2, 6, 10 ml larutan baku timbal pada tabung pembandingan warna yg terpisah
3. Tambahkan 2 ml asam asetat 1N pd tiap tabung
4. Tambahkan 10 ml hidrogen sulfida pd tiap tabung, diamkan 5 menit, amati tabung dr atas ke bawah
5. Kandungan logam berat adalah perbedaan antara blangko & contoh.

- Perubahan pH
  1. Ekstrak 1 atau 2 ditambah KCl ad 0,1%
  2. Tentukan pH secara potensiometrik
  3. Lakukan juga pada blangko
  4. Perubahan pH : perbedaan pH antara blangko & sampel
  
- Uji bahan terekstraksi total
  1. 100 ml ekstrak 1, 2 & blangko letakkan pd cawan penguap
  2. Uapkan diatas WB atau oven suhu 100°C sampai kering
  3. Keringkan pd suhu 105°C selama 1 jam
  4. Dinginkan dlm desikator & timbang
  5. Bahan terekstraksi :  $2(W_u - W_b)$



# Uji Reaktivitas biologi in vitro

- Uji Difusi Agar
  1. Suspensi sel fibroblas mamalia L-929 dibuat lapisan tunggal pd lempeng berdiameter 60 mm pada media agar
  2. Inkubasikan dg ekstrak NaCl fisiologis dr sampel pd suhu  $37^{\circ}\text{C}$  slm 24 jam
  3. Amati di bawah mikroskop, bila perlu menggunakan pewarna sitokimia

## Tingkatan Reaktivitas Uji Difusi Agar & Kontak Langsung

Tingkat	Reaktivitas	Pemerian
0	Tidak ada	Tidak ditemukan daerah reaktivitas sekitar & di bawah spesimen
1	Sedikit	Beberapa sel dg malformasi & degenerasi di bawah spesimen
2	Ringan	Daerah reaktivitas terbatas pd daerah di bawah spesimen
3	Sedang	Daerah reaktivitas meluas 0,5 cm -1 cm di luar spesimen
4	Berat	Daerah reaktivitas meluas lebih dr 1 cm di luar spesimen ttp tdk seluruh cawan

## Tingkatan Reaktivitas untuk Uji Elusi

Tingkatan	Reaktivitas	Kondisi
0	Tidak ada	Granul terpisah, tdk ada lisis sel
1	Sedikit	Kadang ada lisis sel
2	Ringan	Tidak lebih 50% sel lisis
2	Sedang	Tidak lebih 70% lisis
4	berat	Kerusakan sel hampir menyeluruh

# Uji Reaktivitas In Vivo

- Uji Injeksi Sistemik
- Uji intrakutan
- Uji Implantasi

## **PENILAIAN REAKSI KULIT**

Eritema	Skor
Tidak ada eritema	0
Eritema sangat sedikit	1
Eritema jelas terlihat	2
Eritema sedang sampai berat	3
Eritema berat (merah tua)	4

Pembentukan Edema	Skor
Tidak ada edema	0
Edema sangat sedikit	1
Edema sedikit (tepi area terlihat menonjol)	2
Edema sedang (menonjol 1 mm)	3
Edema berat (menonjol lebih dr 1 mm)	4

## Penilaian Enkapsulasi pd Uji Implantasi

Lebar Kapsul	Skor
Tidak ada	0
Kurang 0,5 mm	1
0,6-1,0	2
1,1-2,0	3
Lebih 2,0 mm	4



TETI INDRAWATI



# Packaging for Protection

Packaging can protect from:

- Moisture
- Oxygen (oxygen adsorbent, ie: iron)
- Light (light resistent material, ie: alufoil)

## Moisture

- Adsorbtion of water by product in packaging began by permeation of water





TETI INDRAWATI



# KEMASAN FLEXIBLE

## Definisi

- pengemasan yang dapat melentur mengikuti bentuk bahan yang dikemas

## BAHAN

Utama: (tempat printing dan sebagai barrier)

- aluminium foil,
- film plastik,
- selopan,
- film plastik berlapis logam aluminium (metalized film) dan
- kertas

Pengikat:

dibuat satu lapis atau lebih dengan atau tanpa bahan thermoplastic maupun bahan perekat lainnya sebagai pengikat ataupun pelapis konstruksi kemasan

Penolong:

Tinta dan pelarut.

# KEUNTUNGAN

- Ekonomis
- Mudah dalam handling
  - BAHAN UTAMA KERTAS
  - kraft paper, glassine paper, litho paper dan art paper.
  - Sebagai tempat print, tidak baik sebagai barrier.
  - Ramah lingkungan

## BAHAN UTAMA AL FOIL

- Sebagai tempat print maupun barrier
- Ketebalan 6 – 150 mikrom
- Keunggulan: tak berbau, tak ada rasa, tak berbahaya dan higienis, tak mudah membuat pertumbuhan bakteri dan jamur
- mahal



TETI INDRAWATI

# Bahan Utama: Film

- film plastik (polietilen, polipropilen, pvc), selopan film
- dicoating, treatment, atau laminasi untuk mendapatkan produk dengan berbagai sifat fisik, kimia, mekanis
- Tahan terhadap bahan kimia, lembab, dan gas



# Stabilitas produk dalam flexible packaging

# Contoh penggunaan Flexible packaging

- Produk farmasi, ex blister:

lembar plastik yang tebal dilewatkan pada rol yang telah dipanaskan, hingga akan terbentuk ruang untuk diisi produk. Produk yang akan dikemas kemudian dilepas melalui happer, kemudian lembar foil yang sudah dicoat dengan laquer dipakai untuk menutup lembar plastik yang sudah dibentuk dan berisi produk lalu di cut



# contoh

- **Pengemasan bulk produk** ex:Multiwall paper sack:terdiri dari beberapa lapisan kertas yang saling menunjang, dengan demikian maka beban yang didukung oleh kantong tersebut akan merata keseluruhan lapisan. Jumlah lapisan bisa antara 2 sampai dengan 6 lapis. Dengan menggunakan beberapa lapisan kertas yang agak tipis adalah lebih fleksibel dan kuat daripada menggunakan satu atau dua lapisan kertas yang tebal. Multiwall paper bag dapat digunakan untuk berbagai produk terutama yang berbentuk bubuk.

# contoh

- **Pengemasan bulk produk** ex:Multiwall paper sack:terdiri dari beberapa lapisan kertas yang saling menunjang, dengan demikian maka beban yang didukung oleh kantong tersebut akan merata keseluruhan lapisan. Jumlah lapisan bisa antara 2 sampai dengan 6 lapis. Dengan menggunakan beberapa lapisan kertas yang agak tipis adalah lebih fleksibel dan kuat daripada menggunakan satu atau dua lapisan kertas yang tebal. Multiwall paper bag dapat digunakan untuk berbagai produk terutama yang berbentuk bubuk.

# CONTOH KEMASAN OBAT



# CONTOH KEMASAN MAKANAN



# CONTOH KEMASAN KOSMETIK



# PUSTAKA

- Avis, Kenneth A., Herbert A. Lieberman and Leon Lachman, *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Vol 3, 2<sup>nd</sup> edition*, Marcel Dekker Inc., 1993
- Farmakope Indonesia edisi IV, 1994
- FDA News, *Pharmaceutical cGMPs: Integrating FDA's Risk-Based Approach*, Washington Business Information, 2003.
- Nash, Robert A. and Alfred H. Wachter, *Pharmaceutical Process Validation*, 3<sup>rd</sup> edition, Marcel Dekker Inc, 2003
- Wang, YJ., Yie W.Chien, *Sterile Pharmaceutical Packaging: Compatibility and Stability*, Parenteral Drug Association Inc, Technical Report No.5, 1984.
- Workshop on *Packaging and Labeling for Parenteral Drugs Including the Latest on RFID & anti-counterfeiting initiatives*, Kuala Lumpur 25-26 October 2004



TETI INDRAWATI

# **INTERAKSI BAHAN KEMASAN**

**KEMASAN  
SEDIAAN FARMASI**



# INTERAKSI BAHAN PENGEMAS-ISI (1)

*Tidak ada sistem wadah-tutup yang inert secara total.*

Reaksi yang mungkin terjadi:

1. Sorpsi (adsorpsi, absorpsi, desorpsi, resorpsi)
2. *Migrasi : Leaching* (komponen bahan pengemas berpindah dari sistem wadah-tutup ke dalam formulasi produk pada kondisi normal selama umur produk) dan extractables
3. Permeasi

- Proses:

- Adsorpsi

- oleh permukaan yang kontak karena permukaan tidak jenuh



- Absorpsi

- ke dalam sistem kemasan primer secara difusi



- Desorpsi

- ke permukaan dan/atau kembali ke dalam produk

- Cara mengetahui?

- Hitung jumlah zat terlarut yang dipindahkan pada awal dan setelah uji/setelah terjadi kesetimbangan

- Data diolah secara matematis dengan persamaan-persamaan sbb:

- Persamaan Freundlich:

$$q = k_f \cdot C_{eq}^{1/n}$$

$$\text{Log } q = \text{log } k_f + (1/n) \text{ log } C_{eq}$$

q: zat terlarut dalam produk yang diserap oleh bahan plastik

k<sub>f</sub>: konstanta ikatan Freundlich

n: konstanta empiris yang ditentukan dari intercep dan resiprokal dari slope yang diplot log q vs log C<sub>eq</sub>

C<sub>eq</sub>: konsentrasi zat terlarut dalam produk

Nilai k<sub>f</sub> dapat untuk memperkirakan kecenderungan absorpsi. Semakin tinggi nilai k<sub>f</sub>, semakin besar kecenderungan zat terlarut diserap oleh plastik

- Persamaan linear sederhana:

$$q = K_{app} \times C_{eq}$$

$K_{app}$ : koefisien partisi

- Persamaan Langmuir:

$$1/q = 1/S_l + 1/(k_l \times S_l) \times 1/C_{eq}$$

$k_l$ : ratio kecepatan adsorpsi dengan kecepatan desorpsi

$S_l$ : nilai kejenuhan

- Persamaan difusi: Hk. Fick I:

$$q = DA \cdot dt - (dc/dx)dt$$

A: luas permukaan

dt: perubahan waktu

dc/dx: beda konsentrasi pada jarak x

D: koefisien difusi

## Faktor yang mempengaruhi sorpsi:

- Efek konsentrasi
- Koefisien partisi (ukuran dari afinitas relatif dari solute terhadap fase organik. Solute dengan koefisien partisi tinggi → sorpsi cepat)
- pH larutan (obat yang tidak terion (lipofilik) sangat mudah disorpsi oleh plastik. Beberapa obat yang bersifat buffer lebih mudah diabsorpsi)
- Efek temperatur (pada suhu tinggi kecepatan difusi bertambah)

## Lanjutan faktor yg mempengaruhi sorpsi

- **Efek bahan tambahan** – rumit (bila polaritas dari fase air menurun karena ditamapkannya solven, maka afinitas obat untuk fase air bertambah. Sehingga ketika koefisien partisi menurun, maka jumlah yang tersorpsi berkurang. Contoh: penambahan 30% propylenglycol dalam formula maka adsorpsi paraben, benzalkonium klorid dan benzetonium klorid akan menurun)
- **Struktur dari sorben polimer** (obat hanya bisa penetrasi melalui bagian yang amorph dan tidak dapat menembus ikatan. Plastik yang telah *dicrosslink* → sorpsi berkurang)
- **Struktur sorbat** (sangat bervariasi → harus dilakukan uji)

## Beberapa contoh interaksi obat dan plastik:

- Insulin akan diadsorpsi oleh permukaan gelas secara reversible terutama pada pH netral. Dengan adanya glukosa maka adsorpsi akan lebih tinggi dibanding dengan adanya salin. Adanya albumin atau sejenis gelatin (polygelin) akan menurunkan adsorpsi; dalam 2 hari: PVC – 80%; gelas – 15%
- Nitrogliserin lebih baik menggunakan botol gelas dan siring gelas
- Diazepam: selama 24 jam dalam gelas kehilangan 80% dan dalam PVC kehilangan 60%

## Interaksi Isi-Pengemas (2)

- **Migrasi** adalah proses terjadinya perpindahan suatu zat dari kemasan pangan ke dalam pangan
- **Batas migrasi** adalah jumlah maksimum yang diizinkan dari suatu zat yang bermigrasi.

.



# LEACHING - EXTRACTABLES

- *Leaching:*

zat yang bermigrasi dari sistem wadah-tutup ke dalam obat atau produk biologis pada kondisi normal atau selama uji stabilitas

- *Extractables:*

zat yang terekstraksi dari sistem wadah-tutup ke dalam obat atau produk biologis pada kondisi dipaksakan (dengan solven, suhu tinggi dalam otoklaf)

- Studi terdahulu menunjukkan adanya ekstrak: nitrosamin dari karet, tinta dan perekat dari label, vanilin dari karton, vinil monomer dari plastik.
- Bahan-bahan yang *extractables* atau *leachables* dapat terjadi pada lebih dari satu komponen sistem wadah-tutup, misal kalsium dapat berasal dari resin plastik dan dari elastomer.
- Mengapa penting?
  - Dapat meningkatkan toksisitas produk obat
  - Dapat mengganggu penetapan kadar obat
  - Dapat bereaksi dengan satu atau lebih komponen obat (→ mis: perubahan pH, presipitasi)

- Pengujian:
  - Sesuai USP <381> elastomer; <661> plastik; <87> dan <88> biological reactivity test untuk plastik dan elastomer
- Tidak ada prosedur tunggal untuk menangani *extractable/leachable*, semua bergantung pada banyak faktor, a.l.:
  - Cara penggunaan
  - Lamanya penggunaan

- Menentukan *extractables* dan *leachable* dari sistem wadah-tutup:
  - Tinjau ulang komposisi komponen bahan pengemas terutama aditif pada plastik dan karet
  - Identifikasi *extractables/leachables* yang potensial dengan bantuan pabrik pemasok
  - Lakukan uji dengan pelarut yang sesuai dengan produk obatnya → tentukan jumlah
  - Bandingkan hasil dengan informasi dari pemasok
  - Lakukan tinjauan terhadap keamanan produk (konsentrasi, cara penggunaan, aturan pakai, dll)
  - Tentukan dan lakukan validasi terhadap metode analisis dengan adanya produk obat.
  - Lakukan uji stabilitas

# Jenis bahan pengemas

## Tiga jenis bahan pengemas:

- Bahan pengemas primer atau kemasan langsung:
  - sebagai wadah yang bersentuhan/kontak langsung dengan produk (berpengaruh thd kualitas produk)
  - Wadah yang bersentuhan langsung dengan user (implant, dsb)
- Bahan pengemas sekunder:
  - untuk memberikan informasi dan perlindungan tambahan
- Bahan pengemas tertier:
  - untuk memberikan perlindungan selama penyimpanan dan distribusi

**3. Permeasi: Masuknya kelembapan ke dalam kemasan**



**Perlu Uji Permeasi**

# Tujuan

- Menetapkan permeabilitas kelembaban wadah yg digunakan utk obat baik pd wadah tertutup rapat maupun tertutup baik.
- Wadah tertutup baik : dpt melindungi thd masuknya bhn padat & mencegah kehilangan bhn selama penanganan
- Wadah tertutup rapat : melindungi isi thd masuknya bhn cair, pdt atau uap & mencegah kehilangan, merekat, mencair, menguapnya bhn slm penanganan, pengangkutan & distribusi

# Wadah Multidose

## Desikan:

- Sejumlah calcium klorida anhidrat dg ukuran 4-8 mesh dikeringkan pd suhu  $110^{\circ}$  C selama 1 jam



# Prosedur

- Pilih 12 wadah dg ukuran & tipe seragam
- Tutup & buka setiap wadah 30 kali
- Tutup dg penutup sekrup dg tenaga putaran sss tabel
- Tambahkan desikan ke dlm 10 wadah
- Isi ad  $2/3$  kapasitas
- Tutup segera dg putaran yg sss
- 2 wadah sisa utk kontrol, isi dg manik kaca utk memperoleh bobot lebih kurang setara dg wadah uji pd
- Catat bobot dg teliti
- Simpan pd kelembaban relatif 75% suhu  $23^{\circ}\text{C}$ , selama 14 hari.
- Catat bobot dg teliti

## Torsi utk Wadah tipe tutup Putar

<b>Diameter tutup</b>	<b>Torsi yg dianjurkan (inci-pon)</b>
<b>8</b>	<b>5</b>
<b>10</b>	<b>6</b>
<b>13</b>	<b>5-9</b>
<b>18</b>	<b>7-10</b>
<b>20</b>	<b>8-12</b>
<b>22</b>	<b>9-14</b>
<b>.</b>	<b>.</b>
<b>.</b>	<b>.</b>
<b>.</b>	<b>.</b>

## Lanjutan.....

- Isi 5 wadah kosong dg ukuran yg sss dg wadah uji dg air sampai permukaan penutup
- Pindahkan air ke gelas ukur, tentukan volume rata-rata
- Tentukan laju permeabilitas kelembaban dlm mg/hari/L dg :

$$\frac{1000}{14V} (T_f - T_i) - (C_f - C_i)$$

$V$  = volume wadah,  $(T_f - T_i)$  = perbedaan bobot akhir & awal setiap wadah,  $(C_f - C_i)$  = perbedaan bobot akhir & awal setiap kontrol

## Lanjutan.....

- Wadah Tertutup Rapat :  
Tdk lebih dr 1 dr 10 wadah uji mempunyai permeabilitas melebihi 100 mg/hari/L & tdk satupun melebihi 200 mg/hari/L
- Wadah Tertutup Baik :  
Tdk lebih dr 1 dr 10 wadah uji mempunyai permeabilitas melebihi 2000 mg/hari/L & tdk satupun melebihi 3000 mg/hari/L

# Uji permeasi utk wadah satuan tunggal/dosis satuan utk kapsul & tablet

- Desikan  
pelet calsium klorida anhidrat dg bobot lbh  
kurang 400 mg dg diameter 8 mm
- Pd umumnya berupa blister/strip

## Prosedur

- Segel tdk kurang 10 wadah dosis satuan yg berisi 1 pelet per wadah
- Segel juga 10 wadah dosis satuan kosong sbg kontrol
- Gunakan pinset/tang utk memegang wadah tersegel
- Catat bobot baik isi maupun kontrol
- Simpan pd kelembaban relatif 75% suhu 23°C
- Setelah 24 jam atau kelipatannya, pindahkan wadah dr bejana biarkan tjd kesetimbangan slm 15-60 menit
- Catat bobot tiap wadah
- Bila pelet berubah mjd merah muda/bobot pelet naik > 10%, hentikan pengujian, prosedur diulang

## Lanjutan.....

- Laju permeasi kelembaban dlm mg/hari

$$\left(\frac{1}{N}\right)(W_f - W_i) - (C_f - C_i)$$

N = jumlah hari

- Hasil :

Klas A : tdk lebih dr 1 dr 10 wadah uji melebihi 0,5 mg/hari & tdk satupun lbh dr 1 mg/hr

Klas B : tdk lebih dr 1 dr 10 wadah uji melebihi 5 mg/hari & tdk satupun lbh dr 10 mg/hr

Klas C : tdk lebih dr 1 dr 10 wadah uji melebihi 20 mg/hari & tdk satupun lbh dr 40 mg/hr

Klas D bila tdk memenuhi uji permeasi kelembaban

# Persyaratan bahan pengemas:

- Harus tidak reaktif, additif atau absorptif sehingga dapat mempengaruhi keamanan, identitas, kekuatan, kualitas dan kemurnian dari produk
- Harus dapat melindungi produk terhadap faktor luar selama penyimpanan dan penggunaan, yang dapat mempengaruhi atau mengkontaminasi produk.
- Harus bersih dan bila untuk produk steril harus disterilkan dan dibebaspirogenkan untuk menjamin kesesuaian dengan penggunaannya



# RANCANGAN PENGEMAS

Bergantung pada:

- Jenis produk
- Cara pemberian
- Ketersediaan bahan dan kompatibilitasnya terhadap produk yang dikemas
- Ketersediaan peralatan untuk mendapatkan produk jadi yang diharapkan
- Bagaimana pengemasan dilaksanakan
- Bagaimana membuktikan konsistensi kualitas produk dapat dicapai.

- **Jenis produk:**

- **Bentuk padat:**

- tablet, kapsul, serbuk, granul, *lozenges*, *pastilles*, supositoria, pil, *dermal patches*, *actuator*.

- **Cair dan semi padat:**

- cairan untuk diminum, injeksi, emulsi, suspensi, larutan, drops, lotion, cream, salep, pasta, gel, liniment, aerosol dan busa

- **Gas: uap,**

- inhalasi, aerosol, O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, produk anaestesi gas

- **Cara pemberian:**

- Oral: lewat mulut, tetapi diabsorpsi dari GI
- Lokal topikal, permukaan kulit
- Parenteral, injeksi
- *Orifices*, termasuk mata, telinga, hidung, tenggorokan, rectal, vaginal

- **Bahan dan sistem yang digunakan**

- **Gelas:** botol, vial, ampul, *cartridge*, *syringe*.

Merupakan barrier yang bagus untuk semua jenis gas, cair dan kontaminan mikroba. Dapat berwarna. Kelemahan pada tutup (kecuali pada ampul)

- **Metal:** kaleng, *collapsible tube*, *valve*, tutup, foil.

Merupakan barrier yang bagus untuk semua jenis gas, cair dan kontaminan mikroba. Kelemahan pada tutup, beberapa dapat berkarat pada kondisi lembab dan adanya oksigen.

- **Kertas dan karton**

Digunakan untuk bahan pengemas sekunder dan tertier seperti label, leaflet, karton dan kotak

- **Plastik dan elastomer:** botol, jar, ampul, tutup, film, *sheet*, label, *shrink sleeve*, tube.

Sifat barrier sangat beragam bergantung pada jenis plastiknya. Harus diketahui bagaimana sifat barrier terhadap kelembaban, uap dan gas agar diperoleh pilihan yang optimum

- Ketersediaan peralatan untuk mendapatkan produk jadi yang diharapkan

Tujuan dari jalur pengemasan:

- Pengisian, penutupan, pelabelan dan pengemasan akhir dengan aman sesuai dengan spesifikasi yang ditetapkan dengan biaya yang ekonomis

## MEMILIH BAHAN PENGEMAS PRIMER

- Komposisi sistem kemasan harus mempunyai sifat maksimum kompatibel (secara fisis dan kimia) terhadap formulasi produk dan tidak menyebabkan formulasi berubah (→stabil)
- Penanganan apa yang akan/harus dilakukan terhadap kemasan sebelum digunakan
- Komposisi formulasi produk

# Konsep kelembapan

- Kandungan air dalam bahan tergantung kelembapan lingkungan
- Kelembapan: Kelembapan mutlak dan kelembapan relatif (semua tergantung suhu)
- Kelembapan relatif = 100 % disebut jenuh.
- Ada kesetimbangan antara air dalam bahan dengan air di atmosfer (lingkungan)

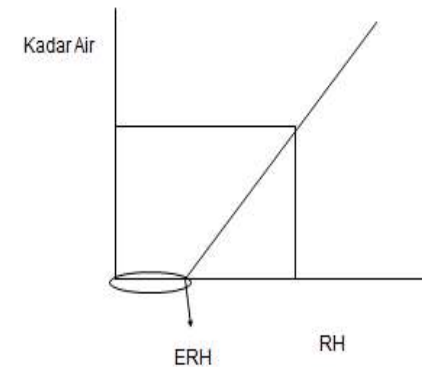


# Konsep kesetimbangan kelembapan

- Antara RH lingkungan dengan kandungan air dari bahan ada kesetimbangan, contoh:

Kertas:

RH atm (%)	Kandungan air dalam kertas (%)
48	7
65	8
80	12



ERH: kondisi RH lingkungan yang berakibat bahan menyerap air.

# ERH dan penyerapan air

- Bahan (ERH ttt) ditempatkan dalam lingkungan:
  1.  $RH > ERH$  : bahan menyerap air, semakin tinggi RH semakin banyak
  2.  $RH < ERH$  : bahan tidak menyerap air.

# Kaitannya dengan kemasan

- Proteksi oleh kemasan terhadap lembab tidak harus sempurna, karena:
  1. Adanya lembab dalam ruang kemas tidak langsung berakibat buruk, akibatnya berbeda tergantung jenis isi, ex: biskuit dengan kadar air 2 %, tidak berpengaruh thd kualitasnya, gula dalam ruangan ber RH < 85 % tidak akan menyerap air (karena ERH gula 85 %)
  2. Perlu waktu untuk munculnya akibat (kerusakan) tersebut, asal produk sampai ke konsumen sebelum rusak maka tidak masalah.



# KEMASAN GELAS











# TUGAS TERSTRUKTUR N

PERTEMUAN  
9-15

# MAKALAH

- ▶ **JUDUL**
- ▶ **KATA PENGANTAR**
- ▶ **DAFTAR ISI**
- ▶ **BABI PENDAHULUAN**
  - LATAR BELAKANG
  - TUJUAN
  - MASALAH
- ▶ **TINJAUAN PUSTAKA**
  - TEORI SEDIAAN
  - MONOGRAFI BAHAN
- ▶ **PEMBAHASAN**
- ▶ **KESIMPULAN**

# DAFTAR ISI

## BAB I PENDAHULUAN :

Latar Belakang,  
Tujuan :  
Masalah :

## ▶ BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### ▶ 1. TEORI SEDIAAN

- Pendahuluan
- Keuntungan, kerugian , manfaat
- Komponen sediaan dan contoh bahannya
- Macam2 metode pembuatan
- Macam2 Evaluasi
- Wadah & Kemasan
- MONOGRAFI BAHAN YANG DIGUNAKAN

# PEMBAHASAN

NO	IDENTIFIKASI MASALAH	MACAM2 PENYELESAIAN MASALAH	PENYELESAIAN MASALAH

TGL PRES	NO KEL	FORMULASI SEDIAAN	NAMA (KELMPK PENANYA)	LAPO RAN4 0-50	PERBAIK AN 50-70	LAORAN AKHIR 70-80
	1	EMULSI MINYAK IKAN	1,10,5			
	2	MIKROEMULSI MINYAK IKAN	6,7,8			
	3	BODY LOSION	4,5,6			
	4	SALEP LUKA BAKAR	2,37			
	5	KRIM ANTI AGING	1,2,3			
	6	GEL ANTI AGING	4,5,6			
	7	PASTA GGI	7,8,9			
	8	KRIM UNTUK KAKI PECAH2	10,1,2			
	9	SALEP KLORAMFENIKOL	3,4,5			
	10	GEL ANTI INFLAMASI	6,8,9			



DAFTAR HADIR DOSEN MEMBERI KULIAH  
PROGRAM STUDI FARMASI S1 FARMASI  
SEMESTER GENAP 2019/2020 FAKULTAS FARMASI –ISTN

Mata Kuliah : KEMASAN SEDIAAN FARMASI  
Dosen : PROF.DR TETI INDRAWATI MS APT  
Kelas : A

NO.	TANGGAL	JAM MASUK	JAM KELUAR	TOPIK/MATERI DIBERIKAN	PARAF DOSEN	VALIDASI KA.PRODI
1.	17 Maret	17.00	18.40	JENIS KEMASAN		
2.	24 Maret	17.00	18.40	INTERAKSI KEMASAN DAN ISI		
3.	31 Maret	17.00	18.40	KEMASAN GELAS		
4.	7 April	17.00	18.40	KEMASAN PLASTIK		
5.	14 April	15.00	16.40	INTERAKSI KEMASAN		
6.	21 APRIL	15.00	16.40	KEMASAN FARMASI NON STERIL		
7.	28 APRIL	15.00	16.40	KEMASAN FARMASI STERIL		
8.	5 MEI	15.00	16.40	UTS		
9.	12 MEI	15.00	16.40	KEMASAN PRIMER, SEKUNDER, TERTIER		
10.	19 MEI	15.00	16.40	KEMASAN PRIMER, SEKUNDER, TERTIER UTK SED O KERAS, BEBAS		
11.	2 JUNI	15.00	16.40	KEMASAN PRIMER, SEKUNDER, TERTIER UTK O BEBAS TERBATAS. O TRADISIONAL, O HEWAN		
12.	9 JUNI	15.00	16.40	KEMASAN PRIMER, SEKUNDER, TERTIER UTK O BEBAS TERBATAS. O FITOFARMAKA		
13.	14 JULI	15.00	16.40	KEMASAN FIROFARMAKA, MAKANAN & MINUMAN		
14.	21 JULI	15.00	16.40	KEM PRIMER SEKUNDER & TERTIER O BETA LAKTAM		
15.	28 JULI	15.00	16.40	KEM PRIMER SEK & TERTIER NON BETALAKTAM		
16.	4 AGUST	15.00	16.40	UAS		

Jakarta, .....2020.

Program Studi Farmasi  
Fakultas Farmasi ISTN

**Jenny Pontoan, M.Farm..Apt.**  
Kepala Program Studi