

## BAB 5

### TUGAS KHUSUS

#### 5.1 Extractable dan Leachable

Bahan kemasan farmasi berfungsi sebagai garis pertahanan pertama untuk memastikan kualitas obat namun, penggunaan bahan itu sendiri berpotensi memiliki risiko kontaminasi. Dalam beberapa tahun terakhir, peningkatan kekhawatiran seputar *Extractable Leachable* dalam produk obat farmasi telah diangkat oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan *U.S. Food and Drug Administration (FDA) and European Medicines Evaluation Agency (EMA)* yang menjadi perhatian utama evaluasi *Extractable Leachable* adalah kesehatan dan keselamatan pasien, karena bahan kimia ini dapat memiliki toksisitas, imunogenisitas, atau berpotensi berinteraksi dengan bahan aktif dalam produk. Selain itu, bahan kimia ini dapat menyebabkan hilangnya *ecDcy* obat atau penurunan stabilitas obat selama penyimpanan, efek bahan kimia ini pada biologi tidak diketahui dan tidak dapat diprediksi. Efek yang mungkin terjadi termasuk pelipatan molekul biologis, perubahan keadaan, agregasi, oksidasi, pembentukan partikel Zhong M (2018). Contoh kemasan yang berpotensi mengkontaminasi dapat dilihat pada **Gambar 5.1**.



**Gambar 5.1** Contoh kemasan berpotensi kontaminasi

### 5.1.1 *Extractable*

Senyawa kimia yang dapat diekstraksi dari komponen kemasan, analisis komponen kemasan terdapat pada suhu tinggi untuk mendapatkan kasus terburuk profil yang dapat dicuci. Ekstraksi pelarut polar dan non-polar, pelarut untuk meniru sifat yang mirip dengan obat produk. Extractables adalah senyawa yang dipaksa keluar dari bahan dan komponen sistem penutupan wadah di bawah kondisi eksperimental laboratorium. Semua yang dapat diekstraksi dari sistem penutupan wadah farmasi tertentu dan komponennya, oleh karena itu, berpotensi dapat dilarutkan dalam produk obat yang menggabungkan komponen sistem penutup wadah yang sama Zhong M (2018).

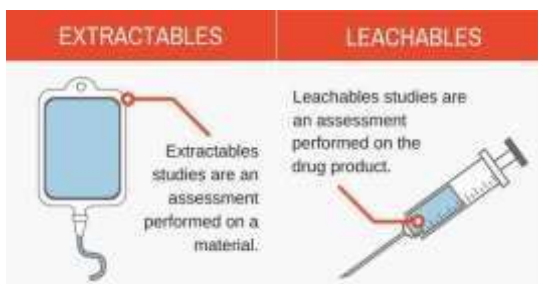
### 5.1.2 *Leachable*

Senyawa kimia dari komponen kemasan yang merembes ke dalam produk obat, menganalisis produk obat dikondisi normal, merangsang kondisi penyimpanan yang diperpanjang. Leachables adalah bahan kimia yang ada dalam produk obat yang berasal dari kontakannya dengan bahan kemasan atau selama proses pembuatan di bawah kondisi penyimpanan yang direkomendasikan atau dalam program stabilitas yang dipercepat. Analisis dilakukan dengan menggunakan formulasi aktual dalam sistem penutupan wadah finDO-nya, termasuk kemasan primer dan sekunder dalam kondisi normal. Leachables adalah entitas kimia, baik organik maupun anorganik, yang bermigrasi dari penutupan wadah farmasi komponen sistem menjadi formulasi produk obat, selama penggunaan normal produk obat berpotensi menjadi masalah keamanan.

Pengertian lain tentang *Extractables* adalah bahan kimia organik dan anorganik yang dilepaskan dari bahan pengemasan atau sistem pengiriman menggunakan pelarut ekstraksi di bawah kondisi laboratorium. Analisis

*Extractables* dapat dilakukan dengan memaparkan komponen kemasan ke pelarut yang mencakup polaritas, pH, dan kekuatan ionik. Hal ini biasanya dilakukan pada suhu tinggi dengan menggunakan teknik seperti *refluks soxhlet*, sonikasi, dll. Tujuannya adalah untuk meniru formulasi farmasi, namun membuat skenario terburuk menggunakan kondisi ekstrim untuk memaksa pelepasan setiap ekstrak yang mungkin.

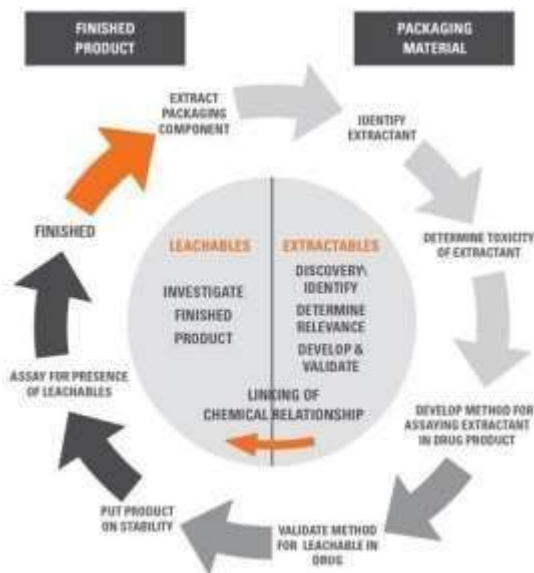
*Leachables* adalah bahan kimia yang ada dalam produk obat yang berasal dari kontakannya dengan bahan kemasan atau selama proses pembuatan di bawah kondisi penyimpanan yang direkomendasikan atau dalam program stabilitas yang dipercepat. Analisis *Leachables* dilakukan dengan menggunakan formulasi aktual dalam sistem penutupan wadah, termasuk pengemasan primer dan sekunder dalam kondisi normal. Biasanya, *Leachables* adalah bagian dari *extractables* atau berasal dari *extractables*. *Extractable/Leachable* dapat dicontohkan seperti pada **Gambar 5.2**.



**Gambar 5.2.** Contoh *Extractable/Leachable*.

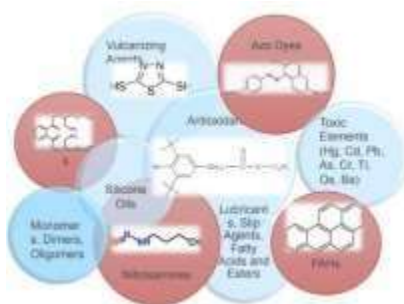
Tujuan dari pengujian pengotor yang dapat *Extractables* dan *Leachables* (E&L) adalah memberikan identitas dan kuantitas spesies yang diamati dilepaskan dari penutupan wadah farmasi, atau dari manufaktur peralatan untuk penilaian risiko toksikologi. Pengujian *Extractables* dan *Leachables* (E&L) untuk produk farmasi jadi, sistem manufaktur bioproses,

dan perangkat medis menjadi subjek yang menarik di industri farmasi. Identifikasi komponen membutuhkan instrumentasi analitik seperti kromatografi resolusi tinggi, kromatografi gas (GC) dan kromatografi cair (LC) dengan sistem spektrometri massa. Alur proses identifikasi *Extractable/Leachable* dapat dilihat pada **Gambar 5.3**.



**Gambar 5.3.** Alur identifikasi *Extractable/Leachables*.

Senyawa berbahaya yang diidentifikasi sebagai *Extractable/Leachables*, senyawa kimia berikut ini yang termasuk dalam *Extractable/Leachables* dan dapat menyebabkan berubahnya struktur kimia dalam sediaan yang dapat mempengaruhi farmakoterapi obat.



**Gambar 5.4** Senyawa Berbahaya yang Diidentifikasi sebagai *Extractable/Leachables*.

Evaluasi *Extractable/Leachable* merupakan langkah penting dalam pengembangan produk farmasi, terutama produk inhalasi dan produk obat hidung (OINDP), produk obat parenteral dan mata (PODP), dan produk farmasi transdermal; yang dianggap berisiko tinggi. Manufaktur peralatan (Tank, tubing, Diafragma, serat fiOter, dll.), komponen plastik dan elastomer (botol, sumbat, spuit yang sudah diisi sebelumnya, dan kantong plastik premix), tinta dan perekat dari label, dan produk degradasi merupakan sumber potensial *Extractable/Leachable*. Sayangnya, penilaian tidak dapat dilakukan dengan menggunakan satu metode tunggal karena matriks sampel bisa sangat kompleks. Oleh karena itu, potensi E&L dikelompokkan ke dalam tiga kategori berdasarkan sifat kimianya, dan metode pengujian yang sesuai dicantumkan, mengikuti industri standar.

Secara umum, korelasi antara *Extractables* dan *Leachables* akan ditetapkan untuk mengevaluasi kemungkinan dan kuantitas potensi *Leachables* yang ada dalam produk farmasi menggunakan data dari studi ekstraksi simulasi.

### 5.1.3. Metode Analisis *Extractables* dan *Leachables* (E&L)

Berdasarkan sifat kimia nya metode analisis *Extractables* dan *Leachables* (E&L) antara lain :

### 1. Organik Volatil dan Organik Semi-volatil

Senyawa Organik Volatile dapat dianalisis dengan Gas kromatografi-Spektrometri Massa (GC-MS), sedangkan semi-volatil organik dapat diuji oleh Head Space GC-MS. Hal ini sering dilakukan menggunakan kolom kapiler yang dominan non-polar dengan pemindaian suhu rentang luas. Spektrum EI (Electron Ionization) digunakan untuk identifikasi individu yang dapat diekstraksi dan dicuci, melalui pencarian perpustakaan terkomputerisasi. Kromatografi Gas-Flame Ionization Detector digunakan dalam penyaringan laboratorium dan metode kuantitatif untuk aksesibilitas umum dan biaya rendah. Selain itu, untuk N-nitrosamin, komponen umum dalam pembuatan karet dan karsinogenik, Detektor analisis energi terminal kromatografi Gas (GC-TEA) juga digunakan dengan memanfaatkan tingkat sensitivitasnya pada kisaran ppb rendah.

### 2. Kutub, Non-Volatile

Teknik umum untuk mendeteksi dan mengukur non-volatile senyawa adalah Kromatografi Cair-Spektrometri Massa (LC-MS) dan Detektor larik dioda kromatografi cair (LC-DAD). Serupa untuk GC-FID, LC-DAD sering digunakan sebagai pengujian rutin yang dapat diekstraksi dan metode penyaringan laboratorium umum. LC fase terbalik umumnya digunakan, memindai dari gradien pelarut organik rendah ke tinggi. Identifikasi MS lebih sulit daripada GC-MS karena perpustakaan yang terkomputerisasi tidak tersedia. Secara umum, penstabil polimer dan antioksidan (misalnya Irganox 1010 atau Diphenylamine) dianalisis dengan teknik LC.

### 3. Anorganik

*Extractables* dan *Leachables* (E&L) anorganik, sebagian besar logam, dianalisis dengan Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry (ICP-MS), Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectroscopy (ICP-OES), Graphite Furnace Atomic Absorption Spectroscopy (GF-AAS) atau Energy Dispersive X-ray (EDX). Untuk analit dengan kuantitas tinggi, GF-AAS ekonomis pilihan untuk deteksi dan kuantisasi. EDX adalah kualitatif metode menggunakan residu kering ekstrak. Metode gabungan ICP sensitivitas besar dalam menganalisis jumlah jejak E&L anorganik. Sampel sering dicerna menggunakan larutan air agar kompatibel. Pelarut umum untuk studi ekstraksi adalah larutan asam nitrat. Kompleksitas senyawa yang menarik dapat menyebabkan studi yang panjang dan mahal. Ini adalah tanggung jawab ilmuwan analitis untuk memahami jenis bahan kemasan, formulasi obat, dan rute pemberian untuk memutuskan studi yang paling realistis. Metode identifikasi *Extractables* dan *Leachables* (E&L) yang andal dan metode kuantitatif yang akurat menjadi dasar penilaian dampak keamanan produk obat.

## **5.2 Bahan Pengemas Primer dan Sekunder**

### *5.2.1 Pengertian Pengemasan*

Pengemasan farmasi berarti kombinasi komponen yang diperlukan untuk mengandung, mengawetkan, melindungi & memberikan produk obat yang aman dan berkhasiat, sehingga pada setiap titik waktu sebelum tanggal kedaluwarsa produk obat, bentuk sediaan yang aman & berkhasiat. Selain itu, fungsi pengemasan mencegah perubahan aroma (flavor), warna, tekstur yang dipengaruhi oleh perpindahan uap air dan oksigen, mempunyai kemudahan

dalam membuka atau menutup, dan juga memudahkan dalam tahap-tahap penanganan, pengangkutan dan distribusi. , mempunyai fungsi yang baik efisien dan ekonomis, aman untuk lingkungan, serta menampilkan identifikasi, informasi, daya tarik dan penampilan yang jelas sehingga dapat membantu promosi atau penjualan. Pengemasan dapat terbagi menjadi kemasan primer, sekunder, dan tersier seperti pada **Gambar 3.26**.



**Gambar 5.5.** Klasifikasi kemasan primer, sekunder, dan tersier.

- a. Kemasan primer, yaitu kemasan yang langsung mewadahi atau membungkus bahan pangan. Misalnya kaleng susu, botol minuman.
- b. Kemasan sekunder, yaitu kemasan yang fungsi utamanya melindungi kelompok-kelompok kemasan lain. Misalnya kotak karton untuk wadah susu dalam kaleng, kotak karton untuk wadah strip obat dan sebagainya.
- c. Kemasan tersier, kuartener yaitu kemasan untuk mengemas setelah kemasan primer, sekunder atau tersier. Kemasan ini digunakan untuk pelindung selama pengangkutan. Misalnya botol yang sudah dibungkus, dimasukkan ke dalam kardus kemudian dimasukkan ke dalam kotak dan setelah itu ke dalam



peti kemas.

Pada bahan pengemas terdapat syarat yang harus dipenuhi, antara lain :

1. Lindungi sediaan dari kondisi lingkungan.
2. Non-reaktif dengan produk sehingga tidak mengubah identitas produk
3. Tidak menimbulkan rasa atau bau pada produk
4. Tidak beracun
5. Disetujui FDA/BPOM/Ketentuan yang berlaku
6. Lindungi bentuk sediaan dari kerusakan atau kerusakan
7. Memenuhi persyaratan ketahanan terhadap kerusakan, di mana pun berlaku.
8. Dapat beradaptasi dengan peralatan pengemasan berkecepatan tinggi yang umum digunakan.

Adapun ketentuan untuk pemilihan bahan pengemas, antara lain :

1. Stabilitas, kompatibilitas dengan konteN
2. Kekuatan wadah dan tingkat perlindungan yang diperlukan
3. Kelembaban dan ketahanan terhadap korosi oleh Asam atau Alkali
4. Ketahanan terhadap lemak dan perlindungan terhadap garam
5. Resistensi terhadap mikroorganisme dan ketahanan terhadap serangga dan hewan pengerat
6. Tahan terhadap perbedaan suhu, perlindungan terhadap cahaya, api dan pencurian
7. Retensi dan transmisi bau, efek estetis, dan biaya
8. Kesesuaian mesin untuk pengemasan dan metode pengisian
9. Kenyamanan kemasan untuk dokter, apoteker, dan terakhir

pasien (ukuran, berat, cara membuka/menutup kembali, keterbacaan pencetakan)

Kemungkinan bahan pengemas berinteraksi dengan produk farmasi, antara lain :

1. Pelepasan bahan kimia dari komponen bahan pengemas
2. Pelepasan partikel terlihat dan/atau sub terlihat
3. Penyerapan atau adsorpsi komponen farmasi oleh bahan pengemas
4. Reaksi kimia antara produk farmasi & bahan pengemas
5. Degradasi komponen kemasan yang bersentuhan dengan produk farmasi
6. Pengaruh proses pembuatan (misalnya sterilisasi) pada wadah.

Pengemasan merupakan sumber informasi penting tentang produk obat. Informasi yang diberikan kepada pasien dapat mencakup nomor identifikasi untuk pengeluaran catatan, Nama, kekuatan & kuantitas, Instruksi penyimpanan, Arah penggunaan, Nama dan alamat distributor.

### 5.2.2 *Bahan Pengemas Produk*

Kegiatan pengemasan produk dilaksanakan di bawah pengendalian yang ketat untuk menjaga identitas, keutuhan dan mutu produk akhir yang dikemas. Semua kegiatan pengemasan dilaksanakan sesuai dengan instruksi yang diberikan dan menggunakan bahan pengemas yang tercantum dalam prosedur pengemasan induk. Rincian pelaksanaan pengemasan dicatat dalam catatan pengemasan batch (Anonim, 2006).

Seluruh wadah, yang digunakan untuk penyimpanan obat dan tutupnya tidak boleh mempengaruhi kualitas obat yang tersimpan di dalamnya. Wadah dan tutupnya dibersihkan dulu sebelum digunakan.

Dengan menggunakan cara yang cocok dapat dijamin bahwa persyaratan kemurnian mikrobiologis bagi bahan obat dan sediaan obat yang tercantum dalam Farmakope dapat terpenuhi. Setelah pembersihan dan pengeringan wadah, sejauh tidak digunakan, disimpan dalam kondisi tertutup. Wadah harus diberi tanda yang jelas sesuai dengan persyaratannya setelah diisi dengan obat. Wadah dan tutup yang terbuat dari plastik dan elastik, diuji seperti “Pengujian barang terbuat dari plastic dan elastik” (Voight, 1995). Adapun material bahan pengemas antara lain kaca, plastik, logam, kertas dan papan, paret, kapas, perekat dan tinta, serta penutup/cap.

a. Bahan Pengemas Kaca

Kaca merupakan penelitian terdekat untuk bentuk botol yang steril. Hanya sumber potensial dari pergeseran gas didalam atau diluar botol kaca melalui segel antara penutup dan leher botol. Keuntungan pengemasan kaca antara lain kualitas pelindung yang unggul, ekonomis, tersedia dalam berbagai ukuran & bentuk, pada dasarnya secara kimiawi lembam, kedap air, kuat dan kaku, memiliki izin FDA, tidak memburuk seiring bertambahnya usia. Kerugiannya yaitu mudah pecah dan berat. Adapun beberapa komposisi kaca antara lain :

1. Pasir – silika murni
2. Soda ash – natrium karbonat
3. Batu kapur – kalsium karbonat
4. Cullet – pecahan kaca yang dicampur dengan batch & bertindak sebagai agen peleburan untuk seluruh campuran.

Berdasarkan bahan kimia gelas dan kemampuannya untuk mencegah peruraian, gelas dapat dikelompokkan seperti pada **Tabel 5.1** (Anonim,2011).

**Tabel.5.1.** Klasifikasi tipe gelas berdasarkan sifat kimia dan ketahanan gelas.

Tipe	Komposisi	Sifat Bahan	Aplikasi
------	-----------	-------------	----------

Gelas			
Tipe I	Gelas Borosilikat	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kaca yang sangat tahan,</li> <li>• Secara kimiawi lebih lembam daripada gelas soda kapur (yang tidak mengandung kation ini atau dalam jumlah yang tidak signifikan).</li> <li>• Digunakan untuk mengandung asam kuat &amp; alkali serta semua jenis pelarut.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ampul dan vial : <i>Aqueous Injectables Of Any pH</i>,</li> <li>• Bottle and jar : <i>Blood &amp; Related Products</i></li> <li>• Aerosol : Aerosol product (solution, suspension, emulsion or semisolid type)</li> </ul>
Tipe II	Gelas Soda Lime yang diperlakukan	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tahan lama, terutama dalam suasana lembab atau dengan variasi suhu yang ekstrim, pembasahan permukaan oleh uap air yang terkondensasi (pengembunan)</li> <li>• Wadah tipe II terbuat dari gelas soda-lime komersial yang telah dihilangkan alkalinya atau diperlakukan untuk</li> </ul>	<p>Ampul dan vial : <i>Aqueous Injectables Of pH Less Than 7.</i></p> <p>Bottles and jar :</p>

		menghilangkan alkali permukaan.	
Tipe III	Gelas Soda Lime Biasa	Wadah tidak diolah & terbuat dari gelas soda-lime komersial dengan ketahanan kimia rata-rata atau lebih baik dari rata-rata.	• Ampul dan vial : Non-Aqueous Injectables
Tipe NP	Gelas Soda Lime serbaguna	Wadah yang terbuat dari gelas soda-lime disediakan untuk produk non-parenteral, yang dimaksudkan untuk penggunaan oral atau topikal.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vial : Dry Powders For Parenteral Use (Need To Be Reconstituted Before Use).</li> <li>• Bottle and jar : Tablets, Capsules, Oral Solids &amp; Other Solids For Reconstitution</li> <li>Oral Liquids (Solutions, Suspensions, Emulsions)</li> <li>Nasal &amp; Ear Drops</li> <li>Certain Types Of External Semisolids (Rubeficients, Local Irritants)</li> </ul>

b. Bahan Pengemas Plastik

Plastik merupakan padatan, terdiri dari molekul tinggi yang dominan, zat organik, bahan yang dapat berubah bentuk secara praktis pada kondisi tertentu atau juga barang yang dibuat dari padanya. Plastik dapat dibedakan atas termoplastik (misalnya harsa, fenol, poliester) dan duroplastik.

Termoplastik menjadi plastis jika dipanaskan dan dalam keadaan

seperti ini dapat dibentuk menjadi kerangka dasar yang dikehendaki. Pada saat pendinginan, material membeku dan bentuknya stabil. Duroplastik produk awal yang belum terajut, dikempa dalam cetakan yang dipanaskan, dimana terjadi perajutan dan pengerasan akibat reaksi kimia kemudian memperoleh bentuk akhirnya (Voight, 1995). Keuntungan menggunakan bahan kemas plastik antara lain kemudahan pembuatan, tersedia dalam berbagai jenis kualitas, kebebasan desain yang mereka pinjamkan sendiri, dan sangat tahan terhadap kerusakan. Bahan pengemasan plastik polimer yang umum digunakan dan kurang umum digunakan dapat dilihat pada **Tabel 5.2.**

**Tabel 5.2.** Klasifikasi bahan kemas Polimer yang umum digunakan dan yang kurang umum digunakan.

Polimer yang umum digunakan	Polimer yang kurang umum digunakan	Keterangan
Polyethylene	Polymethyl methacrylate	Digunakan untuk bentuk sediaan oral kering yang tidak akan direkonstitusi menjadi bentuk larutan.
Polypropylene	Polyethylene terephthalate	PP adalah polimer yang termasuk poliolefin, dibuat melalui cara polimerisasi propilen. Digunakan untuk pengemasan padat kering atau sediaan cair oral.
Polyvinyl chloride (PVC)	Polytrifluoroethylene	PVC adalah salah satu kemas obat yang umum digunakan di Amerika Serikat

		setelah HDPE. Digunakan terutama untuk bentuk kemasan kaku dan produksi film (sebagian besar sebagai kantong untuk cairan intravena).
Polystyrene	Aminoformaldehydes	Polystyrene terbuat dari monomer stirena biasa digunakan dalam industri makanan cepat saji.
	Polyamides	

Bentuk Dosis – Interaksi Plastik / Batasan Bahan Plastik:

1. Permeasi : Transmisi gas, uap atau cairan dari lingkungan sekitar ke wadah plastik dikenal sebagai "Permeasi". Permeasi uap air & oksigen melalui dinding plastik ke dalam bentuk sediaan dapat menjadi masalah jika obat sensitif terhadap hidrolisis dan/atau oksidasi.
2. Pencucian : Pelepasan konstituen dari bahan plastik wadah ke dalam formulasi dikenal sebagai "pencucian". Misalnya, pewarna tertentu yang digunakan sebagai zat pewarna dapat bermigrasi ke produk, mencemari produk dan dapat menyebabkan efek toksik.
3. Sortasi : Proses ekstraksi / penghilangan satu atau lebih konstituen dari formulasi oleh bahan pengemas disebut sebagai "sorpsi". Menjadi masalah serius terutama untuk bentuk sediaan yang mengandung obat dan/atau bahan penting lainnya dalam bentuk larutan. Dapat secara signifikan mempengaruhi kemanjuran terapeutik dari formulasi yang mengandung sangat

obat ampuh.

4. Reaktivitas kimia : Bahan-bahan tertentu yang digunakan dalam pembuatan wadah plastik dapat bereaksi secara kimia dengan satu atau lebih komponen produk obat. Zat kimia yang tidak cocok ini juga dapat mengubah penampilan plastik atau formulasi.
5. Modifikasi : Perubahan fisik atau kimia bahan kemasan oleh produk obat adalah disebut “modifikasi”. Konten dapat mengekstrak plasticizer, antioksidan atau stabilizer, sehingga mengubah fleksibilitas wadah. Permeasi, penyerapan atau pencucian juga dapat mengubah sifat wadah plastik. Misalnya:  
(1) Minyak memiliki efek pelunakan pada polietilen; (2) Berfluorinasi hidrokarbon menyerang polietilen & PVC.

c. Bahan Pengemas Logam

Penggunaan metal pada produk sediaan farmasi ini relatif terbatas. Metal ini digunakan sebagai material kemasan yang memiliki bentuk dan sifat yang sukar diganti dengan kemasan lain walupun metal ini mudah teroksidasi dan membentuk koosi . Metal yang biasa digunakan yaitu timah, aluminium dan baja karena memiliki sifat Aluminium & baja tahan karat adalah logam pilihan untuk primer & sekunder kemasan farmasi, bentuk wadah anti-rusak yang sangat baik, logam kuat, kedap gas & tahan pecah, sehingga merupakan kemasan yang ideal bahan untuk wadah bertekanan. Klasifikasi bahan pengemasan metal dapat dilihat pada **Tabel 5.3**.

**Tabel 5.3.** Klasifikasi bahan pengemasan metal.

Kemasan	Jenis Formulasi	Keterangan
Strip, Blister	Tablets, capsules	Aluminium



		dilapisi polimer dengan berbagai ketebalan tersedia untuk meningkatkan sealability paket dan stabilitas produk.
Collapsible tubes	Ointments, creams, gels & other semisolids	Tabung dengan pelindung internal pelapisan polimer dengan spike & tanpa spike tersedia.
Cans	Aerosols, inhalers, sprays etc.	Tahan tekanan dan internal aluminium dilapisi polimer kontainer tersedia.

#### Film, Foil dan Laminasi:

- Film selulosa yang diregenerasi berdasarkan viscose (bahan kimia yang digunakan untuk pembuatan rayon) & melaminasi dua atau lebih jenis film, pelapis selulosa, foil dan kertas memainkan peran yang berbeda seperti mendukung, penghalang, segel panas & dekoratif. Misalnya:
  - Aluminium foil bahkan dalam pengukur tertipis menawarkan sifat penghalang terbaik, yang tidak didekati bahkan oleh plastik yang paling kedap air.
  - Metalisasi: Proses yang relatif baru di mana partikel logam diletakkan ke permukaan di bawah vakum, dapat secara signifikan meningkatkan sifat penghalang suatu material tetapi ini tidak mendekati sifat foil murni.

- Dalam teknologi yang lebih baru Co-Extrusion, sejumlah lapisan plastik diekstrusi dalam kombinasi untuk menghasilkan laminasi yang lebih murah.

Penggunaan film, foil, laminasi dapat digunakan pada paket strip, paket Blister, sachet, segel diafragma untuk botol, liner untuk kotak baik sistem & tas yang terpasang atau longgar. Foil blister pada saat proses penyegelan/sealing dengan penutup foil logam, blister dapat memberikan paket kedap udara yaitu sistem terisolasi, yang tidak termasuk pertukaran gas antara produk & atmosfer sekitarnya.

#### d. Perekat dan Tinta

Beberapa zat, seperti semen dan lak yang digunakan sebagai perekat label, bukanlah emulsi berbasis air. Mereka biasanya dilarutkan dalam toluena, alkohol, nafta, metil etil keton, atau pelarut organik lainnya. Bila perekat jenis ini digunakan pada plastik atau elastomer, pelarutnya memungkinkan migrasi komponen perekat ke dalam formulasi. Oleh karena itu, pengujian yang tepat dilakukan untuk menentukan apakah komponen perekat dan tinta bermigrasi melalui wadah. Jika ya, informasi yang memadai untuk membenarkan penggunaan sistem wadah dalam kombinasi dengan produk obat harus diserahkan. Untuk semua wadah, pengujian harus dilakukan pada efektivitas perekat di bawah kondisi tantangan yang sesuai (misalnya, suhu dan kelembaban). Jika pencetakan label langsung digunakan pada wadah, seperti wadah injeksi produk obat, perlu menggunakan tinta tahan agar cetakan yang informasi yang diperlukan menolak penanganan kontainer secara normal selama kondisi pembelian dan penggunaan yang biasa.

e. Karet Penutup/Cap

Penutup/Cap berasal dari bahan yang elastik, elastik ini terbuat dari produk karet alam, karet sintesis dan bahan sejenis karet. Elastisitas karet memiliki gaya tarik yang relatif rendah sehingga akan terjadi peregangan yang kuat. Elastik dalam keadaan tidak meregang adalah amorf, pada saat meregang muncul sifat kristalinitasnya (Lukas,2006). Karet penutup dapat dilihat pada **Gambar 5.6.**



**Gambar 5.6.** Karet penutup vial atau vial ruber stop.

Bahan karet seperti produk karet sintesis dapat divulkanisasi hal ini untuk memperoleh elastisitasnya, contohnya vulkanisasi karet mentah dengan penambahan belerang dan pemanasan.

Jenis-jenis karet antara lain :

1. Karet alam

Karet mentah terdiri dari hidrokarbon 93,3-93,6 %. Seluruh jenis karet alam merupakan polisopren dengan rumus kimia( $C_5H_8$ )<sub>n</sub> dengan konfigurasi cis- 1,4 yang jumlahnya nyaris 100% dan memiliki berat molekul antara 300.000 dan 700.000 Karet mentah diperoleh dari lateks ( getah) *Hevea brasiliensis* dan *Euphorbiaceae* lainnya. Tumbuhan penghasil penghasil karet juga termasuk famili *Apocynaceae*, *Moraceae* dan *Compositae*.

2. Karet Klor

Diperoleh melalui pengklorinasian karet mentah dalam karbon

tetraklorida pada suhu 80-110 oC. Kandungan klor berjumlah sampai 65 % pada suhu di atas 80 oC terjadi penguraian( pemisahan HCl). Keuntungannya terletak pada kekerasannya, tidak mudah terbakar dan memiliki kualitas yang lebih baik dalam alkali dan asam.

### 3. Karet siklo

Merupakan produk siklinisasi yang terbentuk melalui pemanasan karet mentah dengan asam sulfonilat atau sulfoklorida. Karet siklo stabil terhadap lemak, asam encer, dan alkali, akan tetapi rusak oleh hidrokarbon alifatik dan aromatik. Digunakan untuk membuat salutan pada material wadah.

### 4. Karet sintesis

Memiliki kemiripan dengan karet alam dalam bangun kimianya atau sifat fisika kimianya. Karet jenis ini juga digunakan dalam campuran dengan karet alam.

Tergantung pada jenis wadah, penutup mungkin memiliki bentuk & ukuran yang berbeda. Desain stopper khusus mungkin juga diperlukan untuk beberapa produksi farmasi proses seperti lipofilisasi. Penutupan, yang merupakan bagian dari sistem pengemasan utama, sangat penting & karena itu harus dipilih dengan cermat. Penutup/cap membentuk komponen penting dari wadah & merupakan bagian integral dari sediaan obat. Bahan penutup/cap pada produk vial seperti **Gambar 5.7.**



**Gambar 5.7.** Bahan penutup/cap atau flip cap pada produk vial.

## DAFTAR PUSTAKA

- BPOM RI, 2018. *Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik Nomor 34 Tahun 2018*, Jakarta Indonesia.
- BPOM RI, 2019. *Penarikan Dan Pemusnahan Obat Yang Tidak Memenuhi Standar Dan/Atau Persyaratan Keamanan, Khasiat, Mutu, dan Label Nomor 4 Tahun 2019*, Jakarta Indonesia.
- Farmakope Indonesia Edisi VI.2020. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- WHO, 2011. *Guide to Master Formulae Guidance Document*.
- WHO, 2016, *Validation On Qualification of Systems, Utilities, and Equipment*
- WHO, 2020, *Good manufacturing practices: water for pharmaceutical use*
- WHO. 2021. *Good Manufacturing Practices 6 For Investigational Product*