

Review : Polimer dalam Kemasan Sediaan Steril
Review : Polimer in Sterile Preparation Packaging

**Taufik Hidayat, Iis Sukmawati, Fajar Setiawan, Firman Gustaman, Dichy Nuryadin Zain,
Gatut ariwardani**

¹ S1 Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada
Jl. No.36 Telp. (0265) 334740, 321013 Fax. (0265) 327224 Tasikmalaya
E-mail : taufikhidayat@universitas-bth.ac.id

ABSTRACT

Sterile preparation packaging materials such as infusions are often used PVC (polyvinyl chloride), in addition to pp (Polypropylene). Poly(vinyl chloride) (PVC) is a material widely used for intravenous infusion tubes for drug administration in clinical practice and blood bags for blood storage after blood collection. Recently, it was found that the addition of a layer in polyethylene (PE) extruded together in a PVC infusion tube appears to reduce the release of plasticizer19, but the influence of other coextruded materials such as polyurethane on plasticizer release has not been studied. Most PVC infusion tubes contain di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) as a plasticizer to give the infusion tube flexibility. There have been many reports of toxic effects of DEHP being released from PVC tubes during intravenous infusions of aqueous drug solutions. This study aims to describe PVC and PP packaging materials in sterile preparations through the results of previous studies. Obtained 4 articles analyzed with a systematic review process. It was found that PP packaging and non-PVC packaging in sterile preparations for infusion are better used compared to the use of PVC-made packaging which has disadvantages due to high levels of insulin adsorption.

Keywords: PVC, PP, insulin, SEBS, absorption

ABSTRAK

Bahan kemasan sediaan steril seperti infus sering digunakan bahan PVC (polivinil klorida), selain itu digunakan juga PP (Polypropylene). Poli(vinil klorida) (PVC) adalah bahan yang banyak digunakan untuk tabung infus intravena untuk pemberian obat dalam praktik klinis dan kantong darah untuk penyimpanan darah setelah pengambilan darah. Baru-baru ini, ditemukan bahwa penambahan lapisan dalam polietilen (PE) yang diekstrusi bersama dalam tabung infus PVC tampaknya mengurangi pelepasan plasticizer19, tetapi pengaruh bahan coextruded lainnya seperti poliuretan pada pelepasan plasticizer belum dipelajari. Kebanyakan tabung infus PVC mengandung di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) sebagai plasticizer untuk memberikan fleksibilitas tabung infus. Terdapat banyak laporan mengenai efek toksik DEHP yang dilepaskan dari tabung PVC selama infus intravena larutan obat berair. Penelitian ini bertujuan untuk mendeskripsikan bahan kemasan PVC dan PP pada sediaan steril melalui hasil-hasil penelitian terdahulu. Didapatkan 4 artikel yang dianalisa dengan proses sistematis review. Ditemukan bahwa kemasan berbahan PP dan kemasan non-PVC pada sediaan steril untuk infus lebih baik digunakan dibandingkan dengan penggunaan kemasan berbahan PVC yang memiliki kerugian karena disebabkan oleh tingginya tingkat adsorpsi insulin.

Kata Kunci : PVC, PP, insulin, SEBS, penyerapan

Diterima: Juni 2022

Direview: Juli 2022

Diterbitkan: Agustus 2022

PENDAHULUAN

Bahan kemasan sediaan steril seperti infus sering digunakan bahan PVC (polivinil klorida), selain itu digunakan juga PP (Polypropylene).

Poli(vinil klorida) (PVC) adalah bahan yang banyak digunakan untuk tabung infus intravena untuk pemberian obat dalam praktik klinis dan kantong darah untuk penyimpanan darah setelah pengambilan darah. Kebanyakan tabung infus PVC mengandung di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) sebagai plasticizer untuk memberikan fleksibilitas tabung infus.

Terdapat banyak laporan mengenai efek toksik DEHP yang dilepaskan dari tabung PVC selama infus intravena larutan obat berair. Leached DEHP mempengaruhi metabolisme manusia dan dapat menurunkan khasiat obat karena adsorpsi obat pada permukaan bagian dalam tabung infus PVC. Selain efek adsorpsi obat akibat pelepasan DEHP, surfaktan (seperti polisorbitat 80 [Tween®80] dan minyak jarak polietoksilasi [Cremophor®EL]) yang dimaksudkan untuk meningkatkan kelarutan obat antikanker dalam pelarut, dapat berinteraksi dengan leached DEHP dari tabung infus.

Upaya perlindungan lingkungan telah meningkat pesat dalam beberapa tahun terakhir karena perhatian global dan peraturan pemerintah, mengurangi penggunaan bahan industri yang berbahaya bagi lingkungan, terutama plastic seperti poli (vinil klorida) (PVC) dan logam berat. Polypropylene (PP) merupakan salah satu polimer termoplastik bebas halogen yang paling banyak digunakan

seperti, dalam bentuk potongan cetakan, lembaran, film dan serat dalam aplikasi medis, kosmetik dan elektronik. Untuk mengontrol kekuatan polimer dan tingkat kristalinitas yang diperlukan untuk aplikasi seperti itu yaitu, berbagai bidang seperti campuran semikristalin PP dengan karet sintesis seperti karet etilena propilena, styrene butylenestyrene (SBS), dan styreneethylenebutylene styrene (SEBS) telah dikembangkan. Sifat elastomer dari bahan-bahan ini dapat dengan mudah dikontrol dengan memvariasikan campuran polimer, menghasilkan kekerasan dan modulus yang rendah Bersama dengan transparansi yang sangat baik. Tidak seperti PVC, segmen karet lunak dari campuran SEBS/PP menghilangkan kebutuhan untuk menggunakan plasticizer seperti ftalat (yang berbahaya bagi kesehatan) untuk mencapai sifat-sifat ini. Terlebih lagi campuran PP dan SEBS dapat digunakan untuk menggantikan PVC tanpa mengubah perangkat lainnya yang mengurangi biayanya sebagai teknologi pengganti yang potensial.

Karena sifat mekaniknya yang baik dikombinasikan dengan biaya fabrikasi yang rendah, PVC telah banyak digunakan untuk pembuatan tabung IV. Namun bahan ini tidak sepenuhnya lembam saat memasukkan larutan obat. Hal ini dapat mempengaruhi larutan obat dengan melepaskan senyawa ke dalam infus atau dengan mempertahankan obat (penyerapan) sehingga berpotensi mempengaruhi keamanan dan efektivitas infus. Baru-baru ini, ditemukan bahwa penambahan lapisan dalam polietilen (PE) yang diekstrusi bersama dalam tabung infus PVC tampaknya

mengurangi pelepasan plasticizer¹⁹, tetapi pengaruh bahan coextruded lainnya seperti poliuretan pada pelepasan plasticizer belum dipelajari. Selain potensi efek toksiknya, plasticizer juga terbukti memiliki pengaruh pada penyerapan obat.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan dengan metode sistematis review ini yang bertujuan untuk mendeskripsikan mengenai bahan kemasan PVC dan PP pada sediaan steril melalui hasil-hasil penelitian terdahulu.

Artikel dipilih berdasarkan kriteria pencarian sebagai berikut: berbahasa Inggris, diterbitkan antara 2015-2021. Setelah penerapan pencarian berdasarkan kriteria yang ditetapkan, kemudian artikel yang diambil dievaluasi untuk studi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

(M. H. Park, 2015) melakukan uji pemulihan sifat mekanik dan reologi dari komposit SEBS/PP yang didaur ulang dengan pencetakan injeksi.

Komposit SEBS/PP adalah bahan pengganti bebas halogen yang sangat baik untuk PVC yang diplastisasi, namun harga SEBS yang tinggi membatasi penggunaannya terutama untuk aplikasi biomedis. Untuk melindungi Kesehatan dan mengikuti kebijakan ramah lingkungan diberbagai industry, strategi daur ulang harus dikembangkan untuk mengurangi biaya produk dan mendorong pnggunaan secara luas. Dalam hal ini telah mempelajari pengaruh pemulihan sifat-sifat SEBS/PP daur ulang pada sejumlah parameter.

Ketika film komposit didaur ulang lima kali, sedikit penurunan kekerasan dan peningkatan yang signifikan dalam nilai indeks aliran lelehan (MFI) diamati, sementara tidak ada perubahan berarti yang terlihat pada kekuatan tarik, perpanjangan, atau kekuatan sobek. Selain itu, tidak ada perubahan kepadatan yang signifikan yang diamati selama percobaan. Komposit yang telah didaur ulang sebanyak lima kali adalah digunakan untuk menonjolkan efek dengan penambahan aditif. Bahan baku yang murah, PP, pada awalnya ditambahkan ke film daur ulang dalam upaya untuk memulihkan sifat-sifatnya.

Penurunan pemanjangan sepuluh sil dan peningkatan kecil dalam kekerasan diamati, sementara tidak ada perubahan signifikan (tetapi beberapa fluktuasi) dalam kekuatan Tarik dan sobek dan nilai MFI. Hal ini menunjukkan bahwa kekerasan dapat diperoleh kembali dengan penambahan PP pada komposit, tetapi nilai MFI tidak dapat dipulihkan.

Penambahan polimer SEBS lunak tampaknya mengkompensasi kerusakan yang disebabkan oleh degradasi termal film komposit SEBS/PP selama daur ulang.

Hasil ini menunjukkan bahwa penambahan polimer PP keras menyebabkan pengurangan perpanjangan tarik dan peningkatan kekerasan, sedangkan penambahan SEBS lunak menyebabkan penurunan kekuatan tarik, kekerasan, dan nilai MFI, yang berarti diperlukan metodologi yang lebih rumit untuk memulihkan sifat aslinya. dari film komposit SEBS/PP. Untuk mempelajari efek

kombinatorial aditif, SEBS ditambahkan ke film daur ulang bersama dengan 2 dan 4% berat PP. Eksperimen ini memungkinkan kami untuk menentukan efek penambahan SEBS pada film komposit dengan sedikit peningkatan kekerasan dan penurunan perpanjangan tarik. Sesuai dengan hasil penambahan hanya SEBS, penurunan kekuatan tarik, kekerasan, dan nilai MFI diamati saat menambahkan SEBS dan PP 2 atau 4% berat. Penambahan PP saja tidak mempengaruhi nilai LKM, sedangkan nilainya menurun secara signifikan dengan penambahan polimer SEBS lunak. Namun, efek penambahan SEBS berkurang dengan penambahan jumlah PP yang lebih tinggi karena kekerasannya.

(K. H. Park & Chung, 2015) melakukan studi stabilitas larutan docetaxel (0,9%, saline) menggunakan tabung Non-PVC dan PVC untuk pemberian intravena. Larutan docetaxel dengan waktu infus larutan di bidang klinis selama 1 jam, yang dipilih sebagai seluruh waktu sirkulasi untuk larutan obat. Larutan docetaxel yang beredar melalui tabung PVC komersial menunjukkan penurunan transmitansi yang signifikan setelah 30 menit sirkulasi dan transmitansi menurun hingga kurang dari 50% dari nilai aslinya setelah 50 menit. Obat antikanker (docetaxel) diendapkan sebagai partikel dalam larutan garam 0,9% berat setelah 1 jam sirkulasi. Akhirnya, larutan docetaxel yang melewati tabung PVC menjadi kabur karena pengendapan. Fenomena ini dapat dijelaskan dengan pelepasan DEHP dari tabung infus PVC komersial selama proses sirkulasi yang mengontak molekul surfaktan. Tabung non-PVC menunjukkan sifat mekanik yang

hampir sama dengan tabung PVC komersial meskipun tidak memiliki DEHP. Dan dalam kasus tabung PVC yang diproduksi, interaksi antara sejumlah kecil DEHP yang dilepaskan dan surfaktan dapat diabaikan dan pengendapan docetaxel dihindari selama sirkulasi. Selain itu, perbedaan konsentrasi larutan docetaxel sebelum/sesudah sirkulasi dievaluasi dengan HPLC. Tabung PVC non-PVC dan manufaktur sebagai kelompok kontrol tidak menunjukkan perbedaan konsentrasi. Tetapi tabung PVC komersial menunjukkan perbedaan konsentrasi yang nyata hingga penurunan 75% setelah sirkulasi.

Dari hasil yang disebutkan sebelumnya, tabung PVC yang diproduksi mungkin cocok untuk tabung infus dengan pertimbangan interaksi yang dapat diabaikan dengan surfaktan. Tetapi, jumlah minimum DEHP disesuaikan untuk pemrosesan tabung, tabung PVC yang diproduksi tidak dapat pulih ke bentuk aslinya setelah ditekuk (atau dilipat) dan terlalu keras untuk tidak digunakan sebagai tabung infus di bidang klinis. Oleh karena itu, tabung non-PVC (Olefin) adalah kandidat yang baik untuk substitusi tabung infus PVC dalam kemoterapi. (Tokhadze et al., 2019) dalam penelitiannya melakukan penilaian penyerapan dalam kondisi simulasi penggunaan klinis bahan alternatif untuk tabung infus PVC plasticized pada penyerapan obat dan pelepasan plasticizer. Hasil keseluruhan dari perhitungan ukuran efek berdasarkan perbandingan tingkat penyerapan pada T8 antara PVC dan pipa alternatif (dengan mempertimbangkan area kontak permukaan pipa) menyimpulkan bahwa pipa PVC/PU IV lebih

rentan terhadap penyerapan obat daripada PVC dengan semua molekul yang diuji sementara PE dan elastomer termoplastik (PVC/SEBS, SEBS dan TPO) memiliki perilaku yang lebih baik daripada PVC saat kontak dengan diazepam.

Tiga obat dipilih sebagai model karena perilaku penyerapannya yang berbeda. Parasetamol bertindak sebagai control negatif karena tidak diketahui kecenderungan berinteraksi dengan bahan, diazepam sebagai acuan absorpsi dan insulin sebagai penanda adsorpsi saja. Parasetamol adalah obat yang sedikit lipofilik ($\log P = 0,91$) dengan volume Van der Waals yang rendah (mewakili volume yang ditempati oleh satu molekul tunggal) dan berada di bawah bentuk tidak terionisasi pada pH yang dipelajari. Sifat lipofilik sedikit parasetamol ditambah dengan relative konsentrasi tinggi di mana itu diberikan mungkin menjelaskan bahwa untuk pengetahuan kita tidak ada penelitian yang melaporkan kehilangan obat karena fenomena penyerapan. Diazepam merupakan obat yang sangat lipofilik ($\log P=3,08$), dengan volume Van der Waals yang masih relatif rendah namun lebih besar dari parasetamol (242,85 melawan 138,083). Solusi diazepam dipelajari pada $pH = 5,3$, di mana diazepam sepenuhnya dalam bentuk non-terionisasi. Insulin adalah peptida, dengan volume Van der Waals yang jauh lebih tinggi (3123,513) dan bermuatan positif pada pH bentuk injeksi ($pH 6,4$). Adanya muatan positif dapat menjelaskan bahwa insulin memiliki kecenderungan untuk teradsorpsi pada permukaan bahan (dengan interaksi muatan yang lemah). Tetapi kombinasi muatan dan

halangan sterik yang penting tidak mendukung difusinya di dalam bahan polimer.

Karakterisasi fisikokimia setiap bahan dilakukan dengan menilai komposisi kualitatif permukaan yang kontak dengan obat dengan spektroskopi FTIR, dan dengan mengukur muatan (diperkirakan dengan potensi zeta) yang dapat berinteraksi dengan obat yang tidak terionisasi atau terionisasi. PVC dipilih untuk bahan referensi karena banyak digunakan dalam pembuatan tabung IV karena sifat mekaniknya yang sangat baik (transparansi, fleksibilitas) dan biayanya yang rendah. Seperti yang telah diamati hasil kami menunjukkan bahwa PVC memiliki kecenderungan tinggi untuk menyerap diazepam (pada 1 mL/jam, kehilangan terdiri antara 85,58% dan 93,91% dari konsentrasi awal) dan juga menginduksi adsorpsi insulin (kehilangan 32,56% hingga 43,53% dari konsentrasi awal). pada 1mL/h), tetapi yang merupakan kehilangan paling sedikit di antara semua bahan alternatif untuk insulin. Pipa PVC/PU tampaknya memiliki kecenderungan tinggi untuk fenomena penyerapan. Dibandingkan dengan PVC, PVC/PU memiliki ukuran efek negatif (menunjukkan kecenderungan penyerapan yang lebih tinggi secara signifikan) untuk ketiga obat yang diteliti pada laju alir 1mL/jam. Selain itu, PVC/PU memiliki potensi zeta paling dekat dengan 0 dari semua bahan yang dipelajari dan dapat dikorelasikan dengan kecenderungannya yang lebih tinggi untuk menyerap diazepam, tetapi tidak menyerap insulin. Karena diazepam berada di bawah bentuknya yang tidak terionisasi, muatan

permukaan yang rendah dapat meningkatkan fenomena penyerapan dan di sisi lain muatan yang sedikit negatif ini dapat berinteraksi dengan molekul bermuatan positif seperti insulin. Karena parasetamol dan diazepam tidak terionisasi dalam kondisi penelitian ini, permukaan muatan rendah dapat menguntungkan interaksi antara obat dan bahan. Namun, Tabung PU telah terbukti berperilaku sangat berbeda tergantung pada sifat PU. Dalam sebuah penelitian baru-baru ini, Foinar dkk.2 menyoroti bahwa PU termoplastik lebih rentan terhadap penyerapan diazepam dan isosorbid dinitrat daripada PU termoset. Poliuretan yang digunakan dalam penelitian ini bersifat termoplastik, dan juga menunjukkan kecenderungan tinggi untuk mendorong penyerapan diazepam, yang sesuai dengan hasilnya. Oleh karena itu dimungkinkan bahwa menggunakan PU termoset dapat menghasilkan hasil penyerapan yang berbeda, namun tidak dapat digunakan sebagai bahan koekstrusi.

PVC/PE tidak sepenuhnya inert karena menginduksi sedikit kehilangan diazepam (berkisar dari 8,95% menjadi 15,25% pada 1 mL/jam), tetapi lebih banyak berinteraksi dengan insulin (kehilangan berkisar antara 70,38% hingga 75,09% pada 1 mL/jam). H). Seperti untuk pipa PVC/SEBS, pipa PVC/PE menunjukkan kehilangan insulin yang paling penting dibandingkan dengan PVC saja, pengamatan ini dapat dikaitkan dengan pengukuran potensi zeta karena PVC/SEBS dan PVC juga menunjukkan potensi zeta yang lebih rendah. Insulin diinfuskan pada pH 6,1 dan

pada pH ini hadir dalam bentuk bermuatan positif, sehingga terjadi interaksi antara muatan positif obat dan muatan negatif dari permukaan dapat ditingkatkan. Dampak potensi zeta dapat lebih akurat diperkirakan dalam studi lebih lanjut dengan menilai potensi zeta sebagai fungsi pH. Hasil yang disajikan di sini dapat dikorelasikan dengan data sebelumnya yang telah dilaporkan oleh penulis lain yang menunjukkan interaksi antara insulin dan tabung PE.

PVC/PE dan alternatif elastomer termoplastik (SEBS) sendiri atau diekstrusi bersama dengan PVC menunjukkan perilaku yang lebih baik daripada PVC saja, karena penyerapannya menurun, terutama ketika kontak dengan larutan diazepam. Kehilangan kurang penting dengan 3 bahan ini bahkan pada laju aliran tinggi 10mL/jam. Namun, PVC tampaknya berperilaku paling buruk daripada tabung lain yang diteliti berkaitan dengan adsorpsi insulin. (Sürmelioglu et al., 2021) dalam penelitiannya melakukan evaluasi adsorpsi insulin reguler ke Polypropylene bag dan Polyvinyl Chloride infusion set dengan 100 IU insulin ditambahkan ke kantong PP yang berisi 100 ml larutan NaCl 0,9% (n = 6). Infus dimulai dengan kecepatan 2 ml/jam menggunakan set infus dalam struktur PVC. Kuantifikasi insulin dilakukan pada sampel yang diambil baik dari kantong maupun dari ujung ujung set infus selama infus. Stabilitas larutan insulin yang disimpan pada suhu kamar (+24°C) dan lemari es (+4°C) dibandingkan. Sampel dianalisis menggunakan kromatografi cair kinerja tinggi fase terbalik. Hasilnya Tidak ditemukan perbedaan yang

signifikan secara statistik antara konsentrasi sampel yang diambil dari kantong yang disimpan pada suhu ruang dan lemari es pada jam ke-4, ke-12, dan ke-24 ($p>0,05$). Terlihat bahwa kecepatan adsorpsi insulin terhadap set PVC adalah 57% dan PP bag paling banyak 5% pada jam ke-24. Ketika tas PP digunakan untuk infus insulin, diperkirakan bahwa penggantian 24 jam dapat dilakukan daripada penggantian yang sering. Selain itu, kerugian yang disebabkan oleh tingginya tingkat adsorpsi insulin ke set infus PVC harus dipertimbangkan dan set infus PP akan menjadi pilihan yang lebih baik untuk digunakan jika tersedia.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil analisis ditemukan bahwa kemasan berbahan PP dan kemasan non-PVC pada sediaan steril untuk infus lebih baik digunakan dibandingkan dengan penggunaan kemasan berbahan PVC yang memiliki kerugian karena disebabkan oleh tingginya tingkat adsorpsi insulin.

DAFTAR PUSTAKA

- Park, K. H., & Chung, D. J. (2015). Stability study of docetaxel solution (0.9%, saline) using Non-PVC and PVC tubes for intravenous administration. *Biomaterials Research*, 19(1), 1–5. <https://doi.org/10.1186/s40824-014-0023-x>
- Park, M. H. (2015). Recovery of the mechanical properties of recycled styrene-ethylene-butylene-styrene/polypropylene (SEBS/PP) composites. *Toxicology and Environmental Health Sciences*, 7(5), 277–281. <https://doi.org/10.1007/s13530-015-0249-6>
- Sürmelioglu, N., Nenni, M., Firat, A., Demirkan, K., & Özcengiz, D. (2021). Evaluation of regular insulin adsorption to polypropylene bag and polyvinyl chloride infusion set. *International Journal of Clinical Practice*, 75(4), 1–6. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13895>
- Tokhadze, N., Chennell, P., Bernard, L., Lambert, C., Pereira, B., Mailhot-Jensen, B., & Sautou, V. (2019). Impact of alternative materials to plasticized PVC infusion tubings on drug sorption and plasticizer release. *Scientific Reports*, 9(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55113-x>