

BEYOND USE DATE

NUSANTARA ONLINE CLASS

17 OKTOBER 2022

Perbedaan BUD dan ED

Beyond Use Dates adalah tanggal pada kemasan racikan dimana sediaan yang *dicomound* dimana diharapkan potensi dan kemurniannya tetap, berdasarkan cara penentuan umum, literatur atau percobaan stabilitas dengan menggunakan kondisi peracikan

Expiration Date adalah lamanya waktu suatu sediaan dimana kemurniannya dan potensinya masih tetap juga ditentukan berdasarkan penentuan expiration date dengan kenaikan temperatur (Accelerated Stability Study) biasanya untuk sediaan komersial.

Compounding

Terdapat interaksi spesifik dokter-pasien-peracik

Jumlah peracikan tergantung pada permintaan resep

Merupakan tanggung jawab peracik mengenai kekuatan obat, kualitas, kemurnian, dengan kemasan yang tepat dan label yang tepat

Klip plastik obat
www.medizzhop.com



TANGGUNG JAWAB PERACIK

Personal yang terlibat memiliki kualifikasi dan mampu menjalankan tugas

Bahan yang digunakan memiliki identitas, kualitas, dan kemurnia tertentu

Proses kritis divalidasi untuk menjamin prosedur menghasilkan kualitas yang diharapkan

Lingkungan peracikan mendukung proses (fasilitas bersih, alat memenuhi persyaratan, kualitas air, kualitas bahan baku)

STABILITAS

- Keadaan dimana sediaan tetap memiliki sifat atau karakteristik yang sama pada waktu pembuatan (selama masa pemakaian dan penyimpanan)
- 5 macam stabilitas: kimia, fisika, mikrobiologi, toksikologi, terapeutik

Sumber informasi untuk menentukan beyond use date :

- Informasi dari industri-industri kimia.
- Literatur dari pabrik-pabrik obat.
- Trissels stability of compounded formulation
- Monograph-monograph Journal of Pharmaceutical Compounding.
- American Journal of Health System Pharmacy
- Hospital Pharmacy, dll.

USP XXVII (2004)

- Pharmacist harus mencantumkan waktu kadaluarsa yang tepat pada label/etiket wadah obat, untuk membatasi penggunaan obat oleh pasien
- Waktu kadaluarsa obat racikan adalah tanggal dimana setelah melewati tanggal tersebut obat tidak boleh digunakan lagi. Tanggal tersebut disebut BUD.
- BUD berdasarkan pada informasi dari pabrik obat juga catatan persyaratan-persyaratan di farmakope. BUD tidak harus lebih lama daripada expiration date yang dicantumkan oleh pabriknya.

General Notice USP 27 (2004)

Menentukan BUD obat dalam sediaan tanpa mengubah apapun dari pabrik ada 2 macam :

- Dalam wadah ganda (multiple dose container)
- Dalam wadah ganda : boleh digunakan ED dari pabrik atau 1 tahun dari waktu dimana obat diberikan kepada pasien, mana yang lebih cepat itu yang dipakai, harus memperhatikan faktor-faktor: Struktur obat, wadah melindungi dari sinar matahari, oxygen, kondisi penyimpanan (suhu, kelembapan, sinar cahaya).
- Apabila digunakan wadah dari plastic harus dapat melindungi isi lebih baik dari pvc.
- Menyimpan, mengepak, memasukkan obat pada wadah yang dapat mempertahankan suhu tidak lebih dari 25°C.

Lanjutan....

Single unit (wadah sekali pakai)

- Single unit dan unit dose container for non sterile
- USP mengizinkan memakai ED dari pabrik atau 1 tahun dari tanggal waktu obat tersebut diberikan kepada pasien (pilih mana yang lebih cepat).
- Wadah dari plastik harus lebih baik dari pada PVC.
- Sediaan obat yang di repack (padat maupun cair) non steril disimpan pada kondisi sesuai dengan monografi produknya, kalau kondisi tidak memungkinkan, disimpan dalam ruangan yang kondisinya terkontrol dengan suhu 20-25°C kelembapan relative tidak lebih dari 75%.
- Single unit dose tidak boleh dikemas kembali

Menentukan BUD obat racikan/dicompound/dispensing menurut USP :

- Obat racikan/dispensing harus ber BUD
- Farmasis harus memperhatikan sifat fisika kimia obat, karakteristik wadah, kondisi penyimpanan yang diharapkan.
- Sebelum dispensing baca literatur tentang informasi stabilitas obat.
- Waktu kadaluarsa dari komponen lain dalam resep harus diperhatikan juga (bukan bahan aktifnya saja) ED produk dispensing ditetapkan oleh ED yang terkecil.

Pedoman untuk obat yang stabilitasnya tidak ada informasinya

BUD maksimum untuk non steril, dikemas dalam wadah kedap, suhu terkontrol 20 - 25°C kecuali disebut lain adalah sbb:

- Sediaan padat/cair bebas air, obat berasal dari industri, BUD tidak lebih dari 25% waktu ED yang tersisa atau 6 bulan (ambil yang lebih cepat) serbuk kapsul dari obat murninya BUD tidak lebih dari 6 bulan.
- Sediaan mengandung air (suspensi, emulsi, larutan) yang dicomound dari bahan padatan BUD tidak lebih dari 14 hari, jika disimpan pada suhu dingin (2 - 8°C) kalau tidak pada suhu dingin, hitung BUD dengan rumus Q10 dengan mengingat hal tersebut ini.
- Untuk semua bentuk sediaan yang lain, BUD tidak lebih dari lama terapi yang diinginkan atau 30 hari (pilih yang tercepat).

- Menentukan BUD obat racikan/dispensing/compounding menurut literature lain (loyd V.A Elen. Ir. PhD.) Menentukan BUD obat racikan tidak ada data yang lain sebagai pembanding, yang tersebut dibawah ini adalah BUD yang direkomendasikan untuk sediaan obat non steril yang dicompound, dikemas dalam wadah tertutup rapat, resisten terhadap sinar, disimpan dalam temperature kamar yang terkontrol atau dengan cara yang ditentukan.

- Cairan non aqua atau sediaan padat bila sumber komponen-komponennya adalah produk dari industry BUD tidak boleh lebih dari 25% dari sisa waktu dari produk aslinya, apabila komponen-komponennya sesuai dengan USP/NF BUD tidak lebih lama dari 6 bulan.
- Formula berisi air bila dicompound dari bahan-bahan padat, BUD tidak lebih lama dari 14 hari, sediaan disimpan pada temperatur dingin.
- Lain-lain formula pakailah 30 hari dari permulaan dispensing atau pakailah durasi terapi. BUD tersebut diatas boleh dilampaui apabila ada informasi yang valid yang menunjang stabilitas sediaan tersebut.

Aplikasi penetapan BUD (contoh)

- Farmasis menghancurkan diazepam tablet, untuk dikompound sebagai sediaan kapsul, jika tablet diazepam yang dikapsulkan tersebut mempunyai ED 1 tahun dari tanggal compounding maka BUD nya = $25\% \times 1 \text{ tahun} = 3 \text{ bulan}$ (asumsi kapsul disimpan dalam wadah yang tertutup rapat, terlindung cahaya, suhu terkontrol).
- Farmasis menggunakan serbuk murni diazepam untuk pembuatan kapsul, maksimum BUD nya = 6 bulan dengan asumsi ED diazepam serbuk tersebut lebih dari 6 bulan jika ED diazepam serbuk kurang dari 6 bulan maka maksimum BUD kapsul yang dibuat adalah 1 – 2 bulan (Wewenang farmasis).

Ketentuan BUD beberapa sediaan yang didracik untuk pasien

Serbuk, granul, kapsul

- Bahan aktif dibuat dari produksi pabrik beyond used date = 25% dari expiration date produk pabrik atau 6 bulan, dipilih mana yang lebih cepat.
- Apabila sediaan dibuat dari bahan-bahan yang sesuai dengan USP/NF beyond use date = 6 bulan, BUD dapat diubah apabila ada bukti-bukti ilmiah lain yang menunjang stabilitasnya.

Solutio, suspensi, emulsi

- BUD untuk sediaan berisi air disimpan pada temperatur dingin tidak lebih dari 14 hari untuk sediaan yang dikompound dari bentuk padat. Tanggal ini dapat diperpanjang/diubah apabila ada informasi ilmiah yang valid yang menunjang stabilitasnya apabila BUD diperpanjang.

Ointment, cream, pasta

- BUD untuk sediaan yang dibuat r.p., terutama apabila mengandung air, karena air membantu pertumbuhan mikroba umumnya hanya 2 minggu (untuk sediaan yang berisi air tanpa preservative).
- Jadi seperti sediaan lain yang mengandung air BUD tidak lebih dari 14 hari, apabila disimpan pada temperatur dingin, dan sediaan dibuat dari komponen berbentuk padat, tanggal ini dapat diperpanjang apabila ada data ilmiah yang valid yang dapat menunjang stabilitasnya.
- Apabila untuk membuat sediaan tersebut digunakan sediaan dari produk pabrik, sediaan dibuat non aqua atau sediaan anhydrous BUD = 25% dari sisa exp date atau 6 bulan, kecuali ada data lain yang mendukung

Gel

- Seperti sediaan lain yang berisi air, sediaan dibuat dari sediaan padat, disimpan pada temperatur dingin BUD tidak lebih dari 14 hari. Tanggal ini dapat diperpanjang apabila ada informasi ilmiah yang valid sebagai pendukung stabilitasnya.

Supositoria

- BUD untuk supositoria = 25% dari sisa expiration date atau 6 bulan apabila sediaan dibuat dari produk industri, pilihlah BUD mana yang terlebih dahulu apabila sediaan dibuat dari bahan-bahan yang sesuai dengan USP/NF BUD = 6 bulan, kecuali tersedia literatur-literatur yang valid yang mendukung perubahan BUD tersebut diatas.

Perubahan fisik tanda–tanda ketidakstabilan

Bentuk : perubahan bentuk fisik

Capsul : penampakan, konsistensi, lebih keras/lebih lembek, discoloration, menggelembung, distorsi dari kapsul gelatin

Serbuk : caking, discoloration, waktu dibuka ada tanda–tanda tekanan pelepasan

Troches : melunak, mengeras, berkristalisasi, discoloration, kontaminasi mikroba

Suppositoria : melunak, mengeras, mengering, mengkerut, ada bercak–bercak minyak

Solutio/Elixer, sirup : pengendapan, discoloration pembentukan gas, berkabut


Emulsi : Creaming, breaking

Suspensi : Caking, di re–suspensi sukar, pertumbuhan kristal

Steril product : Discoloration, berkabut, pengendapan

Cream : Emulsi pecah, pertumbuhan kristal, mengkerut, kontaminasi mikroba

Gel : Mengkerut, pemisahan bahan cair, pudar, kontaminasi mikroba



Apabila menentukan beyond used date pharmacist harus mempertimbangkan faktor-faktor sebagai berikut :

1. Sifat kimia fisika komponen-komponen sediaan
2. Sifat obat dan kinetikan degradasinya
3. Penggunaan preservativa atau stabilizer
4. Bentuk sediaan
5. Wadah/kemasan
6. Kondisi penyimpanan
7. Perkiraan lama pengobatan
8. Expiration date dari obat yang sama yang ada dipasaran
9. Literatur yang ada, reference data ilmiah/laboratorium

pH

Stabil pada pH berapa,
Buat buffer agar pH tetap pada shelf life dari produk

Temperatur : Mempengaruhi kecepatan reaksi $\pm 2-3$ kali setiap kenaikan temperatur 10°C . Efek temperatur ini ditentukan oleh arrhenius. sbb.

$$k = Ae^{(aH)} \text{ atau } \log k = \log A -$$

K = Kecepatan reaksi spesifik

A = Faktor frekuensi

R = Konstante gas ($1,987 \text{ cal/mol}$)

T = Temperatur absolut

Jadi temperatur lebih besar akan menaikkan kecepatan reaksi spesifik. Efek temperatur dapat diminimalkan dengan memilih temperatur penyimpanan yang cocok (direfrigerator atau di freezer)



Sinar Menghasilkan energi aktivasi yang diperlukan untuk degradasi, efek sinar dapat diatasi dengan wadah yang resisten terhadap sinar, pada waktu peracikan diselimuti dengan aluminium foil atau dengan pelastik buram

Oxygen/udara: Dapat memicu degradasi melalui oksidasi. Degradasi dapat diatasi dengan mengisi penuh wadah atau mengisi ruang kosong dengan gas nitrogen atau dengan penambahan anti oxidan (lihat tabel anti oxydan yang digunakan pada pharmacy compounding)



CO_2 : Membentuk carbonat pada sediaan padat sehingga menurunkan dissolution-rate, disintegrasi. Dapat diatasi dengan packing yang benar atau mengisi penuh wadah sediaan.

Humidity : dapat menghasilkan reaksi hydrolysa dan degradasi sediaan obat. Beri desiccant, atau kerja pada lingkungan yang kering.



Particle size : Efek penting pada stabilitas sediaan makin kecil particle size makin besar reaktivitas produk, karena itu kalau membuat serbuk atau kapsul yang berisi bahan yang kurang stabil, apabila dimungkinkan pakailah particle yang lebih besar.

Efek Solven : Solven mempengaruhi pH, stability parameter solubilitas dari bahan aktif.



Stabilitas Fisik :Ketidak stabilan fisik dapat mempengaruhi hasil produk obat-obatan
Jalan menuju ketidak stabilan fisik :

1. Polymorph
2. Kristalisasi
3. Penguapan
4. Adsorpsi



Kristalisasi : Kristalisasi partikel-partikel dalam suspensi dapat mempengaruhi distribusi ukuran partikel. Penyebab dari kristalisasi sering karena adanya fluktuasi temperatur sebab kenaikan temperatur menyebabkan kenaikan solubility (partikel-partikel yang lebih kecil larut lebih cepat) waktu penurunan temperatur menghasilkan kristalisasi dari obat pada partikel-partikel yang sudah ada



Penguapan : Pada temperatur yang lebih tinggi yang dapat mengakibatkan solvent hilang → mengakibatkan konsentrasi obat lebih besar, dapat mengakibatkan overdosis, atau pengendapan obat



Wadah

: Walaupun obat stabil pemilihan wadah penting. Dalam wadah gelas obat mungkin dapat stabil tetapi mungkin tidak stabil dalam plastic (PVC). Gelas dipilih karena umumnya inert dan stabil tetapi plastik lebih dapat diterima dari segi bentuk dan kegunaanya.



Oksidasi dan Antioxi^{dan}

antioxi^{dan} ditambahkan untuk mencegah atau meminimumkan proses oksidasi yang terjadi dengan beberapa obat atau excipient pada waktu terpapar oxygen atau adanya radikal bebas. Proses ini terjadi karena adanya katalisator cahaya, temperatur, trace metal, Peroxid, hidrogen ion terkonsentrasi.

Pada produk dapat terlihat pada bau tidak sedap, rasa, penampakan, pengendapan, warna memudar, bahkan aktivitas berkurang



Cara umum pencegahan oksidasi pada compounding

1. Pakai air yang sudah diaerasi. Didihkan air + 5 menit langsung tutup untuk mencegah berkontak dengan udara
2. Tambahkan antioksidan sedini mungkin dalam proses apabila digunakan sistem polyfase misalnya emulsi. Tambahkan antioksidan pada masing-masing fase sedini mungkin (pada proses compounding)
3. Jangan menggunakan metode pencampuran yang menyebabkan udara masuk ke sistem
4. Pakailah alat pencampur yang mempunyai ruang bebas minimal, lebih baik udara ditempat bebas tersebut diganti N₂
5. Tambahkan buffer system yang sesuai dengan PH yang dikehendaki
6. Gunakan bahan-bahan dengan kadar logam berat paling kecil
7. Turunkan temperatur selama compounding
8. Tentukan jumlah antioksidan yang tepat apabila sediaan dibuat terus menerus
9. Bila perlu kadar antioksidan dapat dinaikkan



Penting diperhatikan pada compounding

- Pindahkan udara dari ingredient sebelum formulasi. Minimalkan udara yang terjebak dengan cara : jangan sampai berbusa, aduk –aduk pelan, campur dengan rata, pakai lah vortex selama mencampur, campur pada putaran rendah, wadah diséal, emuls dibuat dengan homogenizer tangan
- Pendekatan umum untuk meminimalkan oksidasi dengan penambahan antioksidan pada sistem
- Macam antioksidan yang digunakan tergantung dari
 - 1) tipe sediaan
 - 2) cara pemakaian, dosis, frekwensi pemakaian
 - 3) sifat kimia fisika preservativa
 - 4) komponen lain yang ada
 - 5) Sifat wadah dan tutup yang dipakai



Efektifitas antioksidan dapat turun apabila digunakan pada sistem yang kompleks misalnya suspensi, emulsi. Penurunan ini mungkin karena peristiwa sorption dari antioksidan oleh partikel yang disuspensikan atau peristiwa partisi antioksidan antara fase-fase pada emulsi

Antioksidan umum digunakan 0,001% s/d 0,2% gunakan konsentrasi seminimal mungkin, antioksidan tambahkan pada saat permulaan meracik, gunakan chelating agent untuk menchelate spora-spora logam yang mengkatalisa proses oksidasi (lihat daftar chelating agent pada literatur)



Apabila menentukan beyond used date pharmacist harus mempertimbangkan faktor-faktor sebagai berikut :

- 1. Sifat kimia fisika komponen-komponen sediaan**
- 2. Sifat obat dan kinetikan degradasinya**
- 3. Penggunaan preservativa atau stabilizer**
- 4. Bentuk sediaan**
- 5. Wadah/kemasan**
- 6. Kondisi penyimpanan**
- 7. Perkiraan lama pengobatan**
- 8. Expiration date dari obat yang sama yang ada dipasaran**
- 9. Literatur yang ada, reference data ilmiah/laboratorium**





TERIMA KASIH