

# Review Artikel *Beyond Use Date* Sediaan Steril Rekonstitusi

Ni Kadek Warditiani<sup>1</sup>, I.W Eka Sugiantara<sup>2</sup>, N.P Febri Suryani<sup>2</sup>, N.P Savitri Rahayu<sup>2</sup>, N.P Apsari Dewi<sup>2</sup>, N.K.P Aprilia Jayanti<sup>2</sup>, I.K Adi P.S<sup>2</sup>, N.K Chantika P<sup>2</sup>, I.M Bayu J.K<sup>2</sup>, L.P.E Wahyuni.<sup>2</sup> dan Shinta Diah K<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Jurusan Farmasi Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana Jalan Kampus Unud-Jimbaran, Jimbaran-Bali, Indonesia 80364

<sup>2</sup> Program Studi Apoteker, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana

Reception date of the manuscript: 23 Oktober 2020

Acceptance date of the manuscript: 27 Mei 2021

Publication date: 5 September 2024

**Abstract**— Beyond Use Date (BUD) is the last date on which a medicinal preparation is considered stable and safe for use after reconstitution or preparation. Determination Beyond Use Date (BUD) functions to keep injection preparations sterile, protected from contaminants, protected from physical and chemical degradation. The method used in preparing this article is based on pharmaceutical literature, especially related literature sterile compounding method and pharmaceutical libraries. The purpose of this review article is to find out the importance of information regarding the BUD of reconstituted sterile preparations and how to use the drug after reconstitution. Determination of BUD for sterile preparations based on literature review United states of Pharmacopoeia, American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), and national and international published journals. The results of the article preparation are that the BUD determination is based on factors such as the chemical, physical and microbiological stability of the diluted drug. Reconstitution injection is a process in which a drug in dry form, such as powder or crystals, is converted into an injectable solution by adding a certain solvent or liquid. Quality requirements for reconstituted preparations include criteria that must be met by medicinal preparations after the reconstitution process to ensure their quality, safety and effectiveness. There are obstacles in determining the BUD for sterile preparations because the BUD time available is shorter after reconstitution, so there are several solutions that can be applied to maintain the stability of the preparation.

**Keywords**—Beyond Use Date (BUD), Reconstitution Injection, Sterile Preparation

**Abstrak**— *Beyond Use Date* (BUD) adalah tanggal terakhir di mana sediaan obat dianggap stabil dan aman untuk digunakan setelah rekonstitusi atau persiapan. Penentuan *Beyond Use Date* (BUD) berfungsi menjaga sediaan injeksi tetap steril, terhindar dari kontaminan, terhindar dari degradasi fisika serta kimia. Metode yang digunakan dalam penyusunan artikel ini didasarkan pada literature kefarmasian khususnya literature terkait *steril compounding method* dan pustaka kefarmasian. Tujuan dari review artikel ini adalah untuk mengetahui pentingnya informasi terkait BUD sediaan steril rekonstitusi dan bagaimana cara penggunaan obat setelah di rekonstitusi. Penentuan BUD sediaan steril berdasarkan kajian literatur United states of Pharmacopoeia, American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), dan jurnal publikasi nasional maupun internasional. Adapun hasil penyusunan artikel yaitu penetapan BUD didasarkan pada faktor-faktor seperti stabilitas kimia, fisik, dan mikrobiologis dari obat yang diencerkan. Injeksi rekonstitusi adalah proses di mana obat yang berbentuk kering, seperti serbuk atau kristal, diubah menjadi larutan yang dapat disuntikkan dengan menambahkan pelarut atau cairan tertentu. Persyaratan mutu sediaan rekonstitusi mencakup kriteria-kriteria yang harus dipenuhi oleh sediaan obat setelah proses rekonstitusi untuk memastikan kualitas, keamanan, dan efektivitasnya. Terdapat kendala pada penetapan BUD sediaan steril karena waktu BUD yang dimiliki lebih pendek setelah direkonstitusi sehingga terdapat beberapa solusi yang dapat diterapkan untuk menjaga stabilitas sediaan.

**Kata Kunci**—*Beyond Use Date* (BUD), Injeksi Rekonstitusi, Sediaan Steril

## 1. PENDAHULUAN

Injeksi rekonstitusi adalah proses di mana obat yang berbentuk kering, seperti serbuk atau kristal, diubah menjadi larutan yang dapat disuntikkan dengan menambahkan pelarut atau cairan tertentu. Proses ini sering diperlukan untuk obat-

obatan yang lebih stabil dalam bentuk kering dan memerlukan rekonstitusi sebelum pemberian kepada pasien. *Beyond Use Date* (BUD) adalah tanggal terakhir di mana sediaan obat dianggap stabil dan aman untuk digunakan setelah rekonstitusi atau persiapan. Penetapan BUD didasarkan pada faktor-faktor seperti stabilitas kimia, fisik, dan mikrobiologis dari obat yang diencerkan. Selama proses rekonstitusi sediaan steril, terjadi paparan antara sediaan dengan lingkungan yang dapat mempengaruhi mutu dari sediaan steril re-

Penulis koresponden: Warditiani, kadektia@unud.ac.id

konstitusi. Faktor-faktor yang berpotensi menimbulkan cemaran pada sediaan steril rekonstitusi antara lain udara, kelembapan, dan mikroba. Temperatur dan kelembapan dapat menyebabkan perubahan fisika dan kimia. Ketidakstabilan sediaan steril akibat perubahan fisika dan kimia dapat dipercepat oleh peningkatan suhu, sedangkan kontaminasi mikroba dapat menyebabkan penularan infeksi mikroba kepada pengguna. Penentuan BUD pada sediaan steril beragam sesuai dengan jenis dan bentuk sediaan. Umumnya sediaan steril direkonstitusi dengan tujuan mempertahankan stabilitas dan mutu sediaan. Khususnya sediaan steril antibiotik dalam bentuk serbuk kering. Pada saat melakukan rekonstitusi pada sediaan steril baik pada sediaan SDV (*single dose vial*) maupun sediaan MDV (*multi dose vial*) tentu saja harus ditetapkan kapan BUD obat tersebut sehingga masih dapat digunakan setelah direkonstitusi. Penetapan BUD merupakan hal yang kompleks dikarenakan kaitannya dengan gugus obat dan gugus reaktif senyawa obat. bahan tambahan yang bermacam-macam serta kondisi dari penyimpanan obat itu sendiri. Namun dalam hal ini terdapat suatu kendala yang sering terjadi pada saat penetapan BUD sediaan steril setelah rekonstitusi diantaranya : 1. Sediaan steril memiliki waktu BUD yang lebih pendek setelah direkonstitusi karena perubahan dari sifat fisika dan kimia 2. Ketika produk steril sudah dibuka maka akan terjadi kontak antara tutup bagian atas dan udara disekitar. 3. Biasanya produk steril tidak mengandung pengawet sehingga peluang sediaan terkontaminasi dengan mikroba semakin besar sehingga dapat meningkatkan resiko penularan penyakit. Setelah sediaan steril di rekonstitusi akan (*beyond use date*) stabil pada suhu ruangan 25oC selama 24 jam dan pada suhu dingin 2-8oC selama 4 hari. 4. Terjadinya ketidakcampuran pada obat yang direkonstitusi yang ditandai dengan timbulnya endapan berupa serbuk, membentuk suatu kristal dan obat-obat menempel dengan dinding wadah plastik atau kaca sehingga sediaan menjadi tidak stabil Tujuan dari review artikel ini adalah untuk mengetahui pentingnya informasi terkait BUD sediaan steril rekonstitusi dan bagaimana cara penggunaan obat setelah di rekonstitusi.

## 2. METODE

Pada penyusunan artikel BUD sediaan steril rekonstitusi didasarkan pada literature kefarmasian khususnya literatur terkait steril compounding method dan pustaka kefarmasian. Penentuan BUD sediaan steril berdasarkan kajian literatur United states of Pharmacopoeia, American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), dan jurnal publikasi nasional maupun internasional. Dengan menggunakan key word Sediaan steril, steril compounding methode, rekonstitusi sediaan steril, dan Beyond use date pada kolom pencarian google.

## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Penentuan *Beyond Use Date* (BUD) berfungsi menjaga sediaan injeksi tetap steril, terhindar dari kontaminan, terhindar dari degradasi fisika serta kimia. Hal ini untuk menjaga tingkat keamanan sediaan steril. Khususnya sediaan injeksi steril rekonstitusi dengan pelarut air.

Menurut ASHP penentuan BUD terkait dengan stabilitas obat yang dapat dipengaruhi oleh kelembapan, sinar matahari, suhu, kontaminasi mikroba dan kondisi penyimpanan dan area pencampuran. Menurut ASHP kriteria resiko pada pencampuran sediaan injeksi steril yaitu resiko rendah, sedang, dan tinggi. Sediaan steril dengan pencampuran resiko ren-

dah adalah sediaan injeksi vial/ampul dengan dosis tunggal (*single dose*) ataupun infus dengan tidak lebih dari 3 komponen. Pencampuran sediaan steril dengan kriteria sedang yaitu sediaan nutrisi parenteral atau infus dengan lebih dari 3 komponen. Sedangkan pencampuran sediaan steril beresiko tinggi adalah sediaan farmasi untuk pemberian khusus misalnya epidural ataupun intratecal, sediaan sitostatika, dan sediaan injeksi immunosupresan. Dari kajian literatur yang kami lakukan menggunakan key word Sediaan steril, *steril compounding methode*, rekonstitusi sediaan steril, dan Beyond use date pada kolom pencarian google, ditemukan 20 jurnal dan anrtikel terkait *Beyond Date Use*. Namun setelah dilakukan penyortiran sesuai kebutuhan reiew artikel maka digunakan 12 jurnal dan artikel saja sebagai acuan dalam review artikel ini. Penetapan BUD sangat penting untuk memastikan keamanan dan efektivitas penggunaan sediaan obat setelah rekonstitusi. BUD juga membantu dalam mengurangi risiko penggunaan obat yang tidak stabil dan berpotensi menimbulkan efek samping. Berdasarkan USP pengelompokkan sediaan steril berdasarkan resiko kontaminan dibagi menjadi 5 yaitu: 1. Segera digunakan Injeksi sediaan steril yang penggunaannya maximal 1 jam terhitung dari waktu pencampuran/rekonstitusinya. 2. Rendah Penyiapan sediaan injeksi dilakukan di Laminar Air Flow Workbench (LAFW) atau *Biological Safety Cabinet* (BSC) dengan jumlah partikel dan mikroba yang dipersyaratkan sesuai dengan ISO Class 5 dan tahapan pencampurannya sedikit, Persyaratan ruang ISO Class 5 adalah jumlah partikel yang berukuran 0,5 µm 3520 partikel/m<sup>3</sup> dan jumlah mikroba 1 cfu /m<sup>3</sup>. Ruang ISO Class 5 adalah salah satu klasifikasi ruang bersih (Clean room) yang digunakan untuk melakukan pencampuran sediaan injeksi secara aseptik.. 3. Rendah dan diberikan dalam waktu 12 jam BUD Sediaan steril disiapkan dalam Ruangan ISO Class 5, tahapan pencampurannya sedikit dan diberikan dalam waktu 12 jam BUD. 4. Sedang Sediaan steril disiapkan dalam Ruangan ISO Class 5 serta tahap pencampuran sediaan banyak; atau sediaan steril digunakan untuk lebih dari satu pasien; atau produk steril digunakan untuk satu pasien namun beberapa kali penggunaan. 5. Tinggi Sediaan steril disiapkan dengan bahan obat yang tidak steril; atau penyiapan sediaan steril dengan bahan obat steril namun tidak dilakukan di Ruang ISO Class 5; atau waktu/saat sterilisasi sediaan injeksi dilakukan >6 jam waktu penyiapan/pencampuran.

Penentuan dasar penetapan BUD adalah stabilitas fisika dan kimia dari sediaan yang akan direkonstitusi. Misalnya data stabilitas kimia sediaan lebih pendek dari pada stabilitas mikrobiologi maka penentuan bud dilakukan berdasarkan data stabilitas max sediaan setelah direkonstitusi begitupula sebaliknya. Berdasarkan kategori resiko kontaminan *Beyond Use Date* sediaan injeksi memiliki BUD yang berbeda-beda, sebagai berikut: 1. Tujuan penggunaan segera (*immediate-use*) khususnya pada kasus gawat darurat. BUD sediaan kelompok ini adalah 1 jam. Jadi setelah di campurkan batas penggunaan sediaan steril kelompok ini hanyalah 1 jam, lebih dari 1 jam sediaan tidak dapat digunakan. 2. Wadah dosis sekali pakai (*sigle-dose container*) BUD sediaan steril dengan wadah sekali pakai yang tidak mengandung pengawet, hanya dapat digunakan maksimal 6 jam setelah wadah ditusukkan jarum. 3. Wadah dosis multipel (*multiple-dose container*) Sediaan steril dengan wadah dosis multipel mengandung pengawet sehingga dapat digunakan untuk be-

**TABEL 1: PENENTUAN BUD SEDIAAN STERIL BERDASARKAN TINGKAT KONTAMINAN (ASHP,2013)**

Suhu Penyimpanan	Waktu Kadalawarsa ( <i>beyond use date</i> )		
	Risiko kontaminasi rendah	Risiko kontaminasi sedang	Risiko kontaminasi tinggi
Suhu kamar (<25 ° C)	48 jam	30 jam	24 jam
Kulkas (2-8 ° C)	14 hari	9 hari	3 hari
Suhu beku ( $\leq -10^{\circ}$ C)		45 hari	

**TABEL 2: BUD SEDIAAN STERIL REKONSTITUSI**

Nama Obat	Rute	<i>Beyond Use Date (BUD)</i>	
		4-8° C	$\leq 25^{\circ}$ C
Amoxicillin Clavulanat Acid inj (Co-Amoxiclav) 500 dan 1.000 mg	IV	-	20 menit
Ampisilin inj 500 dan 1.000 mg	IV	4 jam	1 jam
Sulfataksim inj 500 mg	IV	7 hari	24 jam
Seftriakson inj 250, 500, 1.000 mg	IV	10 hari	3 hari
Kloksasilin inj	IV pelan	72 jam	24 jam
Metropenem inj 500 dan 1.000 mg	-	12 jam	2 jam
Ceftriaxon sodium inj 1 vial (40 mg)	IV	10 hari	3 hari
Esomeprazole sodium inj 1 vial (40 mg)	IV	Tidak lebih dari 24 jam setelah direkonstitusi	Tidak lebih dari 24 jam setelah direkonstitusi
Omeprazole sodium inj 1 vial (40 mg)	IV	-	4 jam
Pantoprazole sodium inj 1 vial (40 mg)	IV	-	Tidak lebih dari 12 jam setelah direkonstitusi
Methylprednisolone sodium succinate inj	IV/IM	-	Tidak lebih dari 48 jam setelah direkonstitusi

berapa kali pengambilan. Sehingga BUD sediaan ini lebih panjang yaitu maksimum 28 hari, kecuali dinyatakan lain oleh pabrik. Persyaratan mutu sediaan rekonstitusi mencakup kriteria-kriteria yang harus dipenuhi oleh sediaan obat setelah proses rekonstitusi untuk memastikan kualitas, keamanan, dan efektivitasnya. Persyaratan mutu sediaan steril antara lain konsentrasi obat yang sesuai dengan yang direkomendasikan, Sterilitas dan keamanan mikrobiologis yang terjaga, dan Identifikasi yang jelas dan akurat terhadap obat yang telah direkonstitusi. Proses rekonstitusi merupakan suatu proses penambahan larutan pengencer pada suatu konsentrasi cairan atau pada serbuk dengan tujuan menghasilkan konsentrasi sesuai dengan yang dibutuhkan. Sediaan steril yang memerlukan rekonstitusi sebelum digunakan adalah sediaan injeksi antibiotik, injeksi golongan PPI dan injeksi methylpropanolamine injeksi. BUD dari beberapa sediaan injeksi yang memerlukan rekonstitusi pada tabel 2.

Obat dengan pelabelan *High Alert* yaitu obat yang harus diwaspadai karena dapat mengakibatkan terjadinya kesalahan dalam pemberian obat, serta obat-obat dengan label ini berpotensi atau beresiko tinggi akan kejadian reaksi obat yang tidak diinginkan. Sediaan injeksi yang membutuhkan rekonstitusi masuk kedalam pelabelan *High Alert* karena *expired date* obat sudah tidak sesuai pada label atau sediaan injeksi. Pemberian label tanggal dibuka dan tanggal *expired date* dapat dilihat sesuai dengan table di atas.

Solusi untuk mengatasi kendala yang sering terjadi saat penetapan BUD injeksi rekonstitusi adalah sebagai berikut: 1. Harus segera digunakan pemberian injeksi dilakukan dalam waktu 1 jam sesudah penyiapan/ pencampuran sediaan injeksi. Penetapan BUD penting dilakukan, hal ini untuk menentukan batasan waktu suatu sediaan rekonstitusi obat suntik masih berada dalam keadaan stabil dan baik digunakan. Sediaan steril rekonstitusi dikatakan stabil jika kondisi ka-

rakteristik (kimia, fisika, mikrobiologi, terapeutik dan toksikologi) tidak berubah dari spesifikasi yang sudah ditetapkan. 2. Penanganan resiko rendah terkontaminasi sediaan steril rekonstitusi dapat dilihat dalam pengelompokan tingkat kontaminasi. Kemudian sediaan yang berbentuk vial akan mengalami kesulitan selama proses rekonstitusinya karena adanya tekanan udara dalam. Sediaan dalam vial yang tidak bertekanan, harus dikeluarkan terlebih dahulu sebelum dilakukan rekonstitusi penambahan pelarut. Jumlah udara yang keluar masuk harus sama dengan jumlah pelarut yang ditambahkan lalu perbedaan tekanan perlu dilakukan perhitungan lagi dan harus memiliki perbandingan jumlah obat tereliminasi yang sama 3. Pemilihan kelarutan dalam pencampuran obat rekonstitusi harus disesuaikan berdasarkan karakteristik masing-masing obat, dan dalam rekonstitusi obat harus dilakukan oleh apoteker di Instalasi Farmasi Rumah Sakit, namun realitanya pencampuran sediaan steril dilakukan oleh petugas kesehatan lain dengan ilmu pengetahuan yang lebih terbatas Pekerjaan kefarmasian terkait compounding sediaan steril wajib dilakukan oleh Apoteker maupun tenaga kefarmasian lainnya mengingat compounding sediaan steril memerlukan teknik dan pengetahuan khusus.

#### 4. KESIMPULAN

Pentingnya informasi mengenai *beyond use date* (BUD) steril rekonstitusi yaitu meminimalisir terjadinya resiko kesalahan penggunaan obat yang telah rusak dan terkontaminasi (*medication error*). Penggunaan obat setelah dilakukan peracikan harus digunakan segera mungkin dan tidak dapat bertahan lama karena sediaan steril memiliki waktu BUD yang lebih pendek setelah direkonstitusi. Produk obat sediaan steril rekonstitusi akan stabil jika memiliki karakteristik yang tidak berbeda/berubah dari ketentuan yang telah ditetapkan oleh industri farmasi itu sendiri selama penyimpanan dan penggunaannya.

## 5. DAFTAR PUSTAKA

- Ali, I., and Asif, M. (2021). Reconstitution and Stability of Powdered Injectable Medicines: A Comprehensive Review. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 33(11), 77-90.
- ASHP Board, 2013. *Drug Distribution and Control: Preparation and Handling– Guidelines*. New York: ASHP Press.
- Chotimah, dkk. 2022. Tingkat Kesesuaian Pelabelan Obat High Alert dengan Standar Operasional Prosedur di Instalasi Farmasi IGD Rumah Sakit X Gersik. *Pharmademica*. Gersik
- Choudhury, S., and Majumder, S. (2021). Quality Control Tests for Reconstituted Parenteral Medicines: A Comprehensive Review. *European Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(7), 220-228.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (2009). *Pedoman Pencampuran Obat Suntik dan Penanganan Sediaan Sitostatika*, Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan.
- Desai, M., and Shah, U. (2023). Establishing beyond-use-date for reconstituted parenteral medications: A comprehensive approach. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 14(5), 2653-2665.
- Gupta, A., and Jain, D. (2022). Beyond- use-date of reconstituted parenteral medications: A systematic review. *Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences*, 14(1), 1-9.
- Herawati, F. (2012). Beyond Use Date Produk Steril. *Buletin Rasional*, 10(3), 22-24.
- Naeem, M., Khan, S., and Siddiq, M. (2020). Reconstitution of injectable drugs: an updated review. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 12(8), 1-9.
- Rumah Sakit Hj. Bunda Halimah. 2022. *Daftar Obat Beyond Use Date (BUD)*. Rumah Sakit Hj. Bunda Halimah. Batam
- Sharma, R., and Sharma, S. (2022). Recent Advances in Quality Assurance of Reconstituted Injectable Medicines: A Review. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 84(1), 1-10.
- The United States Pharmacopeia. 31ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, Inc; 2008.