

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Landasan Teori

1. *Beyond Use Date* (BUD)

Beyond Use Date (BUD) adalah batas waktu penggunaan produk obat setelah diracik/disiapkan atau setelah kemasan primernya dibuka/dirusak. Kemasan primer disini berarti kemasan yang langsung bersentuhan dengan bahan obat, seperti: botol, ampul, vial, blister, dst. Pengertian BUD berbeda dari *expiration date* (ED) atau tanggal kedaluwarsa karena ED menggambarkan batas waktu penggunaan produk obat setelah diproduksi oleh pabrik farmasi, sebelum kemasannya dibuka. BUD bisa sama dengan atau lebih pendek daripada ED. ED dicantumkan oleh pabrik farmasi pada kemasan produk obat, sementara BUD tidak selalu tercantum. Idealnya, BUD dan ED ditetapkan berdasarkan hasil uji stabilitas produk obat dan dicantumkan pada kemasannya. Menggunakan obat yang sudah melewati BUD atau ED-nya berarti menggunakan obat yang stabilitasnya tidak lagi terjamin. Mengingat BUD tidak selalu tercantum pada kemasan produk obat, penting bagi tenaga kesehatan, khususnya apoteker, untuk mengetahui tentang ketentuan-ketentuan umum terkait BUD serta bagaimana cara menetapkan BUD berbagai produk obat, baik produk nonsteril maupun steril, kemudian mencantumkannya (Sylvi, 2012)

Menurut USP (2008), BUD sebaiknya dicantumkan pada etiket wadah obat untuk memberikan batasan waktu kepada pasien kapan obat tersebut masih layak untuk digunakan. Informasi BUD ini dapat ditentukan berdasarkan informasi dari pabrik obat, ataupun dari pedoman umum dalam USP. Penetapan BUD pada wadah sebagian besar obat diatur oleh regulasi masing-masing negara. Sepertihalnya USP, *The National Association of Boards of Pharmacy* (NABP) merekomendasikan agar BUD dicantumkan pada etiket obat. Oleh karena itu, banyak negara yang

akhirnya mengadopsi standar tersebut. Di Indonesia, belum ada regulasi khusus yang mengatur penetapan BUD. Meskipun demikian, hal ini tetap menjadi tanggung jawab profesional seorang apoteker untuk memberikan informasi BUD kepada pasien dan tenaga kesehatan. Informasi ini penting disampaikan karena beberapa obat tidak boleh digunakan kembali setelah kemasannya dibuka akibat ketidakstabilannya.

a. Penetapan BUD Produk Non Steril (Christina, 2012)

1) Produk Obat Pabrik

Tidak jarang dijumpai tablet dan kapsul yang sensitif terhadap kelembaban. Stabilitas obat-obat yang dikemas dalam jumlah banyak (satu wadah) seringkali perlu dipertimbangkan secara khusus. Pasien akan membuka–tutup wadah setiap kali akan menggunakan obat untuk setiap dosis pemakaian. Hal ini menyebabkan obat akan terpapar oleh udara dan dengan demikian akan mengurangi *shelf-life* atau mempercepat ED.

a) Bentuk Sediaan Padat

Produk obat pabrik bentuk sediaan padat yang membutuhkan BUD misalnya produk *repacking* (contoh: CTM kemasan 1000 tablet dikemas ulang dalam wadah yang lebih kecil dengan jumlah yang lebih sedikit dalam masing-masing wadah barunya) dan obat yang dikemas dalam wadah *multi-dose* (contoh: Sistenol®). Seperti yang telah dipaparkan sebelumnya, saat wadah dibuka maka batas waktu penggunaannya pun ikut berubah. Langkah-langkah penetapan BUD:

- (1) Mencari informasi BUD dari pabrik obat yang bersangkutan
- (2) Jika informasi dari pabrik tidak tersedia, gunakan pedoman umum dari USP:
 - (a) Cek ED dari pabrik yang tertera pada kemasan asli
 - (b) Jika $ED < 1$ tahun, BUD maksimal = ED pabrik; Jika $ED > 1$ tahun, BUD maksimal = 1 tahun.

b) Bentuk Sediaan Semipadat

Contoh sediaan semipadat adalah salep, krim, lotion, gel dan pasta. Langkah-langkah penetapan BUD:

(1) Mencari informasi BUD dari pabrik obat yang bersangkutan

(2) Jika informasi dari pabrik tidak tersedia, gunakan pedoman umum dari USP:

(c) Cek ED dari pabrik yang tertera pada kemasan asli

(d) Jika $ED < 1$ tahun, BUD maksimal = ED pabrik; Jika $ED > 1$ tahun, BUD maksimal = 1 tahun.

c) Bentuk Sediaan Cair

Langkah-langkah penetapan BUD:

(1) Mencari informasi BUD dari pabrik obat yang bersangkutan

(2) Jika informasi dari pabrik tidak tersedia, gunakan pedoman umum dari USP:

(a) Cek ED dari pabrik yang tertera pada kemasan asli

(b) Jika $ED < 1$ tahun, BUD = ED pabrik; Jika $ED > 1$ tahun, BUD = 1 tahun. Contoh: Obat merek X pertama kali digunakan pada bulan November 2011. ED obat yaitu Juni 2012, berarti sisa masa penggunaan = 8 bulan (< 1 tahun), maka BUD maksimal = 8 bulan sejak digunakan, yaitu Agustus 2012.

2) Produk Obat Racikan

Penetapan BUD obat racikan harus dilakukan secermat mungkin. Hal ini disebabkan karena obat racikan memiliki karakteristik fisika kimia dan stabilitas tertentu yang dipengaruhi oleh masing-masing bahan obat yang ada di dalamnya. *Beyond use date* obat racikan terhitung sejak tanggal peracikan. Ketika akan menetapkan BUD, harus dipertimbangkan ED semua obat

yang dicampurkan dalam formulasi. Obat racikan ini tentunya akan memiliki BUD yang lebih singkat daripada ED masing-masing bahan dalam formulasi. Jika dalam satu racikan terdapat lebih dari satu macam obat, gunakan BUD yang paling singkat.

Tabel 2.1. Petunjuk Umum Penetapan BUD Obat Racikan Non Steril (Christina, 2012)

Jenis Formulasi	Informasi <i>Beyond Use Date</i>
Formulasi oral yang mengandung air (<i>water containing oral formulations</i>)	BUD tidak lebih dari 14 hari jika disimpan pada suhu dingin yang terkontrol
Formulasi cair atau semipadat topikal/dermal/mukosal yang mengandung air (<i>water containing topical/dermal/mucosal liquid pr semisolid formulations</i>)	BUD tidak lebih dari 30 hari
Formulasi yang tidak mengandung air (<i>nonaqueous formulations</i>)	BUD tidak lebih dari 25% waktu yang tersisa dari masing-masing obat hingga kedaluwarsa atau 6 bulan, dipilih yang lebih singkat

Berdasarkan petunjuk umum tersebut, maka dapat dibuat ketentuan penetapan BUD berdasarkan bentuk sediaan obat racikan, antara lain sebagai berikut :

a) Puyer/Kapsul

(1) $ED < 6$ bulan maka BUD maksimal = ED

(2) $ED > 6$ bulan maka hitunglah 25% dari sisa waktu penggunaan obat sebelum ED, jika hasilnya < 6 bulan maka BUD maksimal = hasil perhitungan tersebut. Jika > 6 bulan, maka BUD maksimal = 6 bulan. Contoh perhitungan: Obat merek X diracik pada bulan Desember 2012. ED obat yaitu Desember 2013

Perhitungan BUD:

$$= 25\% \times 12 \text{ bulan}$$

$$= 3 \text{ bulan } (< 6 \text{ bulan})$$

BUD maksimal = 3 bulan

b) Larutan Oral (*Oral solution*), Suspensi Oral, Emulsi Oral

(1) Larutan yang mengandung air, Bud maksimal = 14 hari

(2) Larutan yang tidak mengandung air:

Cek ED masing-masing obat:

(a) ED <6 bulan maka BUD maksimal = ED

(b) ED >6 bulan maka hitunglah 25% dari sisa waktu penggunaan obat sebelum ED, jika hasilnya <6 bulan maka BUD maksimal = hasil perhitungan tersebut. Jika >6 bulan, maka BUD maksimal = 6 bulan.

c) Sediaan Semipadat (Salep, Krim, Gel, Pasta)

BUD maksimal untuk obat racikan semipadat adalah 30 hari.

b. Penetapan BUD Produk Steril

Produk steril biasanya tidak mengandung pengawet, oleh karena itu dapat terkontaminasi oleh bakteri dan menjadi sumber penularan penyakit infeksi, sebagai contoh: waktu kedaluwarsa (*expiration date*) serbuk injeksi seftriakson 1 gr dalam vial yang belum dibuka adalah 3 (tiga) tahun; sedangkan setelah direkonstitusi (*beyond use date*) sifat fisika dan kimia stabil selama 24 jam pada suhu 25°C dan selama 4 hari pada suhu 2-8°C. *Single use* vial seftriakson yang telah direkonstitusi harus segera digunakan. *Expiration date* larutan deksametason fosfat dalam *single use* vial yang belum dibuka adalah 2 (dua) tahun; sedangkan setelah diencerkan, *beyond use date* pada suhu 2-8°C adalah 24 jam (Christina, 2012).

Tabel 2.2. Waktu Kedaluwarsa (*Beyond Use Date*) Sediaan Injeksi Menurut Kategori Risiko Kontaminasi (Christina, 2012)

Suhu Penyimpanan	Waktu Kedaluwarsa (<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 (≤ -10°C)		45 hari	

BUD dan ED menentukan batasan waktu dimana suatu produk obat masih berada dalam keadaan stabil. Suatu produk obat yang stabil memiliki karakteristik kimia, fisika, mikrobiologi, terapeutik, dan

toksikologi yang tidak berubah dari spesifikasi yang sudah ditetapkan oleh pabrik obat, baik selama penyimpanan maupun penggunaan. Uji stabilitas merupakan bagian penting dalam program uji bahan obat karena ketidakstabilan produk ditentukan oleh tiga syarat utama yaitu kualitas, efikasi, dan keamanan. Tujuan dari pengujian stabilitas adalah untuk memberikan bukti tentang bagaimana kualitas zat aktif atau produk farmasi dengan waktu yang bervariasi juga dibawah pengaruh berbagai faktor lingkungan seperti suhu, kelembaban, dan cahaya (WHO, 2009).

2. Sirup

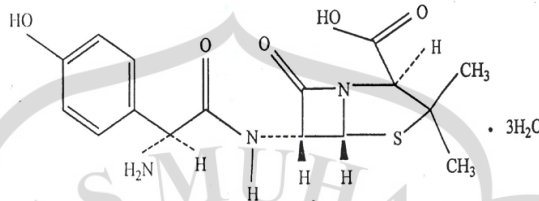
Sirup adalah larutan oral yang mengandung sukrosa atau gula lain dengan kadar tinggi. Larutan adalah sediaan cair yang mengandung satu atau lebih zat kimia yang terlarut, misal : terdispersi secara molekuler dalam pelarut yang sesuai atau campuran pelarut yang saling bercampur. Karena molekul-molekul dalam larutan terdispersi secara merata, maka penggunaan larutan sebagai bentuk sediaan, umumnya memberikan jaminan keseragaman dosis dan memiliki ketelitian yang baik jika larutan diencerkan atau dicampur. Penggunaan istilah sirup juga digunakan untuk bentuk sediaan cair lain yang dibuat dengan pengental dan pemanis, termasuk suspensi oral. Menurut Depkes RI (1979), sirup adalah sediaan cair berupa larutan yang mengandung sukrosa. Kecuali dinyatakan lain, kadar sukrosa $C_{12}H_{22}O_{11}$, tidak kurang dari 64,0 % dan tidak lebih dari 66,0 %.

Sirup kering adalah suatu campuran padat yang ditambahkan air pada saat digunakan, sediaan tersebut dibuat pada umumnya untuk bahan obat yang tidak stabil dan tidak larut dalam pembawa air, seperti ampicilin, amoksisilin, dan lain-lainnya. Komposisi suspensi sirup kering biasanya terdiri dari bahan pensuspensi, pembasah, pemanis, pengawet, penambah rasa/aroma buffer dan zat warna. Sediaan dalam bentuk suspensi untuk oral biasanya lebih efektif dibandingkan dengan bentuk tablet atau kapsul,

karena lebih mudah diterima terutama untuk anak-anak atau bayi (Agustini, 2014).

3. Amoksisilin

Menurut Depkes RI (1995), sifat fisika dan kimia amoksisilin adalah sebagai berikut :



Gambar 2.1. Struktur Kimia Amoksisilin (Depkes RI, 1995)

Rumus molekul	: $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$
Berat molekul	: 419,45 365,9 dalam bentuk anhidrat
Pemerian	: serbuk hablur, putih, praktis tidak berbau
Kelarutan	:sukar larut dalam air dan metanol, tidak larut dalam benzena, dalam karbon tetraklorida dan dalam kloroform
Baku pembanding	:amoksisilin PBFI; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan
Stabilitas	:amoksisilin yang merupakan derivat penisilin mengalami hidrolisis yang mendegradasi produksi cincin beta laktam
Terhadap cahaya	:tidak stabil terhadap paparan cahaya
Terhadap suhu	:terurai pada suhu 30-35 ⁰ C

Amoksisilin adalah antibiotik dengan spektrum luas, digunakan untuk pengobatan infeksi pada saluran napas, saluran empedu, dan saluran seni, gonorrhea, gastroenteritis, meningitis, dan infeksi karena *Salmonella sp.*, seperti demam tipoid. Amoksisilin adalah turunan penisilin yang tahan asam tetapi tidak tahan terhadap penisilinase (Siswandono, 2000).

Amoksisilin termasuk antibiotik β -laktam memiliki rantai siklik amida atau laktam, mengalami pembukaan cincin cepat karena hidrolisis. Hidrolisis merupakan jalur utama pada degradasi zat aktif suatu obat, terutama obat yang memiliki gugus fungsional ester dan amida dalam strukturnya (Yoshioka, 2002). Antibiotik β -laktam adalah antibiotik yang memiliki gugus cincin β -laktam dalam struktur kimianya. Semua antibiotik tersebut mempunyai mekanisme kerja menghambat sintesis mukopeptida yang diperlukan untuk pembentukan dinding sel bakteri. Penisilin, sefalosporin, monobaktam, dan karbapenem termasuk golongan antibiotik β -laktam (Istiantoro, *et al.*, 2007)

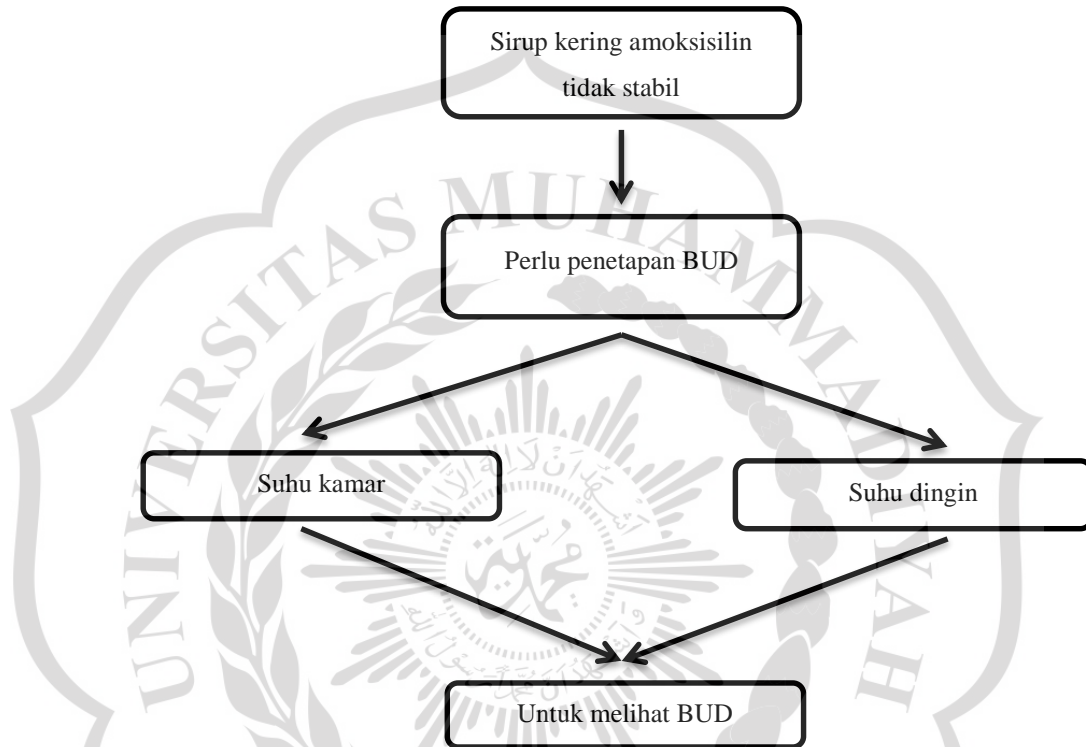
Amoksisilin aktif melawan bakteri gram positif (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus*) yang tidak menghasilkan enzim beta laktamase dan aktif melawan bakteri gram negatif karena obat tersebut dapat menembus pori-pori dalam membran fosfolipid luar. Obat golongan penisilin, menghambat pertumbuhan bakteri dengan mengganggu reaksi transpeptidasi sintesis dinding sel bakteri. Dinding sel adalah lapisan luar yang rigid dan unik pada setiap spesies bakteri. Dengan terhambatnya reaksi ini maka akan menghentikan sintesis peptidoglikan dan mematikan bakteri (Katzung, 2007). Secara spesifik, amoksisilin memiliki efek antimikroba yang baik terhadap mikroorganisme seperti *Haemophilus influenzae*, *Eschericia coli*, dan *Proteus mirabilis*. Biasanya obat ini diberikan bersamaan dengan senyawa inhibitor beta laktamase seperti klavulanat atau salbaktam untuk mencegah hidrolisis oleh beta laktamase spektrum luas yang ditemukan pada bakteri gram negatif (Brunton *et al.*, 2006).

Menurut Farmakope Indonesia edisi V, amoksisilin untuk suspensi oral mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$ dari jumlah yang tertera pada etiket. Mengandung satu atau lebih dapar, pewarna, pengaroma, pengawet, penstabil, pemanis dan pensuspensi yang sesuai. Memiliki pH antara 5,0 dan 7,5; dalam suspensi yang disiapkan seperti pada etiket. Disimpan dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang terkendali.

4. Metode Penetapan Kadar

Penelitian ini dilakukan penetapan kadar sampel sirup kering amoksisilin selama 14 hari penyimpanan menggunakan Spektrofotometri UV-Vis.

B. Kerangka Konsep



Gambar 2.2. Kerangka Konsep

C. Hipotesis

Terdapat perbedaan batas waktu penggunaan (BUD) antar sampel sirup kering amoksisilin, dimana batas waktu penggunaan (BUD) sirup kering amoksisilin yang disimpan pada suhu dingin lebih lama dibandingkan pada suhu kamar.