

STABILITAS OBAT

Stabilitas Obat

Ketentuan Perkuliahan

- Hadir tepat waktu dan sesuai jadwal.
- Jumlah kehadiran 75 % Untuk mengikuti UTS dan UAS (maksimal 3x absen). 2x sebelum UTS dan 1x sebelum UAS.
- Toleransi keterlambatan 20 menit. Lebih dari itu ada tugas tambahan resume materi.
- Pertemuan mengikuti yang ada di RPS

Ketentuan Perkuliahan

Rencana Evaluasi

Basis Evaluasi	Komponen Evaluasi	Bobot (%)	Deskripsi
Aktivitas Parsitipatif	: Observasi aktivitas mahasiswa	15	Aktivitas partisipatif mahasiswa dalam kehadiran dan keaktifan di kelas
Hasil Proyek	: Laporan hasil Project (team based project)	35	Laporan project kelompok berupa tugas penyusunan makalah evaluasi stabilitas sediaan farmasi dari bahan alam
Kognitif/ Pengetahuan	:		
	1. Quiz/Tugas	10	Hasil penilaian quiz/tugas dari mahasiswa
	2. Ujian Tengah Semester (UTS)	20	Ujian tengah semester dilaksanakan secara bersama sesuai jadwal
	3. Ujian Akhir Semester (UAS)	20	Ujian akhir semester dilaksanakan secara bersama sesuai jadwal
	Jumlah Nilai	100	

Ketentuan Project

- Membuat **Makalah dan Poster** terkait dengan stabilitas sediaan farmasi dari bahan alam
- Dikerjakan dalam Kelompok, setiap kelas dibagi menjadi 5 kelompok.
- Makalah dipresentasikan pada Pertemuan Terakhir (P16)
- Makalah Wajib dikumpulkan (Hard File) H-3 sebelum jadwal presentasi/pertemuan terakhir
- Makalah dan Poster dikumpulkan dalam bentuk pdf di google drive sharing materi
- Setiap mahasiswa dalam kelompok wajib memberikan kontribusi
- Ada proses bimbingan (ada penilaian) dengan konfirmasi waktu

Ketentuan Project

- Poster berisi hasil makalah dituangkan dalam bentuk informasi yang menarik
- Susunan makalah :
 - Cover
 - Kata Pengantar
 - Daftar Isi
 - Bab I Pendahuluan
 - Latar Belakang
 - Rumusan Masalah
 - Tujuan
 - Bab II Pustaka
 - Bab III Pembahasan
 - Bab IV Penutup
 - Kesimpulan
 - Saran
 - Daftar Pustaka (Harvard style)

STABILITAS OBAT

Apa yang terjadi ?



STABILITAS OBAT

Apa yang terjadi ?



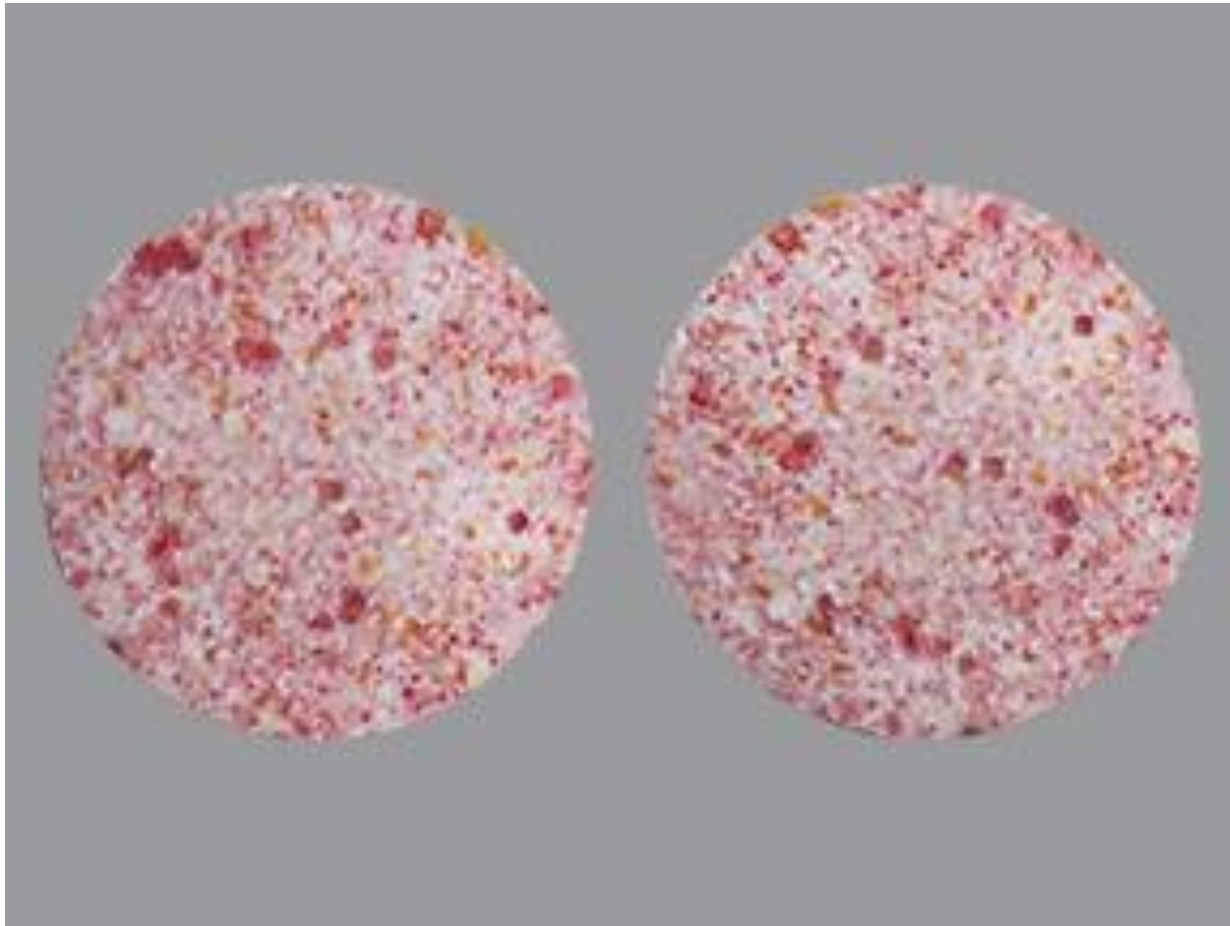
STABILITAS OBAT

Apa yang terjadi ?



STABILITAS OBAT

Apa yang terjadi ?



STABILITAS OBAT

Apa yang terjadi ?



STABILITAS OBAT

Yang terjadi



Capping

Lamination



Good tablet

STABILITAS OBAT

- ❑ Stabilitas dapat didefinisikan sebagai tolak ukur dimana suatu produk untuk **bertahan** dalam batas yang ditetapkan dan sepanjang periode penyimpanan serta saat penggunaan, sifat, dan karakteristiknya sama dengan saat suatu sediaan dibuat
- ❑ Stabilitas Obat : Kemampuan suatu produk untuk mempertahankan sifat dan karakteristiknya agar sama dengan yang dimilikinya pada saat diproduksi (**identitas, kekuatan, kualitas, kemurnian**) dalam batasan yang ditetapkan sepanjang periode penyimpanan dan penggunaan (shelf-life).

STABILITAS OBAT

- ❑ **Expiration date:** waktu yang tertera pada kemasan yang menunjukkan batas waktu diperbolehkannya obat tersebut dikonsumsi karena diharapkan masih memenuhi spesifikasi yang ditetapkan
- ❑ **Shelf-life** (waktu simpan): adalah periode penggunaan dan penyimpanan yaitu waktu dimana suatu produk tetap memenuhi spesifikasinya jika disimpan dalam wadahnya yang sesuai dengan kondisi penjualan di pasar

STABILITAS OBAT

Beyond Use Date (BUD)

adalah batas waktu penggunaan produk obat setelah diracik/disiapkan atau setelah kemasan primernya dibuka/dirusak



Sediaan	Beyond Use Date
Topical/Dermal mengandung air, semisolid, mucosal liquid	30 Hari
Oral mengandung air	14 Hari pada suhu 2-8°C
Tetes mata mini dose	3x14 jam setelah dibuka
Tetes mata/telinga	28 hari setelah dibuka
Sirup kering	7-14 hari setelah diencerkan
Injeksi insulin multidose	28 hari pada suhu ruang 60 Hari pada suhu 2-8°C
Racikan padat (puyer, kapsul)	25% dari ED atau 180 hari setelah peracikan
Racikan tidak mengandung air	25% dari ED atau 90 hari setelah peracikan

STABILITAS OBAT

NO	PERBEDAAN	
	BUD	ED
1	Batas waktu penggunaan produk obat setelah diracik/disiapkan atau setelah kemasan primernya dibula/dirusak	Batas waktu penggunaan produk obat setelah diproduksi oleh pabrik farmasi, sebelum kemasannya dibuka
2	BUD tidak selalu dicantumkan dikemasan	ED selalu dicantumkan di kemasan

STABILITAS OBAT

Contoh

Obat racikan terdiri atas Parasetamol, CTM, Ambroxol berapa waktu kadaluarsa yang tepat ?

Jika waktu kadaluarsa obat dalam kemasan

Parasetamol (5/25), CTM (2/26), Ambroxol (12/25)

Jawab

Parasetamol (5/24) \rightarrow Sep 24 – Mei 25 = 8 \rightarrow 25% = 2

CTM (2/25) \rightarrow Sep 24 – Feb 26 = 17 \rightarrow 25% = 4.25

Ambroxol (12/24) \rightarrow Sep 24 – Des 25 = 15 \rightarrow 25% = 3.75

atau 180 hari dari peracikan \rightarrow 6 bulan

Jadi dipilih BUD untuk racikan adalah **2 bulan**

STABILITAS OBAT

- ❑ Tujuan : Dalam rangka menjamin kualitas sediaan farmasi setelah diproduksi hingga sediaan tersebut sampai ditangan konsumennya
- ❑ Ruang lingkup Stabilitas Obat terdiri antara lain :



DEFINISI

Sifat Fisika

Sifat fisik awal, termasuk penampilan, kesesuaian, keseragaman, disolusi dan kemampuan untuk disuspensikan.

Sifat Kimia

Setiap zat aktif mempertahankan keutuhan kimiawi dan potensi yang tertera pada etiket dalam batas yang dinyatakan.

Sifat Mikrobiologi

Zat antimikroba yang ada akan mempertahankan efektifitas dalam batas yang ditetapkan, perlu adanya sterilisasi terhadap pertumbuhan mikroba.

Sifat Efektivitas

Efek terapi yang ditimbulkan tidak berubah selama usia guna sediaan

Sifat Toksisitas

Ketidakterjadinya peningkatan bermakna dalam toksisitas selama usia guna sediaan

STABILITAS FISIKA

Stabilitas fisika adalah mengevaluasi perubahan sifat fisika dari suatu produk yang tergantung waktu (periode penyimpanan). Contoh dari perubahan fisika antara lain : perubahan warna, perubahan rasa, perubahan bau, perubahan tekstur atau penampilan. Evaluasi dari uji stabilitas fisika meliputi : pemeriksaan organoleptik, homogenitas, ph dan bobot jenis.

Kriteria stabilitas fisika:

- Penampilan fisika meliputi; warna, bau, rasa, tekstur, bentuk sediaan
- Keseragaman bobot
- Keseragaman kandungan
- Suhu
- Disolusi
- Kekentalan
- Bobot jenis

STABILITAS FISIKA

Ketidakstabilan Fisika dapat terjadi karena :

1. Perubahan struktur kristal

Banyak bahan obat menunjukkan perilaku **polimorfi**, yang disebabkan oleh perubahan lingkungan, yang tidak terdeteksi secara organoleptis. Akan tetapi umumnya menyebabkan terjadinya perubahan dalam penyerapan obat.

2. Perubahan kondisi distribusi

Dengan aktifnya daya gravitasi akan terjadi fenomena pemisahan pada sistem cairan banyak fase, namun dalam fase lanjut dapat terlihat sebagai sedimentasi atau pengapungan.

3. Perubahan konsistensi atau kondisi agregat

Sediaan obat semi padat seperti salep atau pasta selama penyimpanan dapat mengalami pengerasan.

4. Perubahan perbandingan kelarutan

Pada sistem dispersi molekular (larutan bahan obat) terjadi pemisahan bahan terlarut (kristalisasi atau pengendapan) melalui perubahan konsentrasi akibat penguapan bahan pelarut.

STABILITAS KIMIA

- Stabilitas kimia suatu obat adalah lamanya waktu suatu obat untuk mempertahankan **integritas kimia dan potensinya** seperti yang tercantum pada etiket dalam batas waktu yang ditentukan.
- Secara reaksi kimia zat aktif dapat terurai karena beberapa faktor diantaranya ialah, oksigen (oksidasi), air (hidrolisa), suhu, cahaya (fotolisis)
- Faktor luar juga mempengaruhi ketidakstabilan kimia seperti, suhu, kelembaban udara dan cahaya.

STABILITAS KIMIA

Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Stabilitas Kimia

- **Hidrolisis**

Ikatan amida juga dpt terhidrolisa meskipun kecepatan hidrolisanya lebih lambat dibanding ester.

- **Dehidrasi**

Dehidrasi yg dikatalisis oleh asam pd gol tetrasiklin menghasilkan senyawa epianhidro tetrasiklin, senyawa yg tdk memiliki efek anti bakteri dan memiliki efek toksisitas

- **Oksidasi**

Struktur molekular yang dapat mudah teroksidasi adalah gugus hidroksil yang terikat langsung pada cincin aromatic. Produk hasil oksidasi memiliki efek terapeutik lebih rendah. Oksidasi dapat dikatalisa oleh paparan terhadap oksigen

- **Temperatur**

Secara umum kecepatan reaksi kimia meningkat secara eksponensial setiap kenaikan 10 derajat suhu.

STABILITAS MIKROBIOLOGI

- Stabilitas mikrobiologi suatu sediaan adalah keadaan di mana tetap sediaan bebas dari mikroorganisme atau memenuhi syarat batas mikroorganisme hingga batas waktu tertentu.
- Terdapat berbagai macam zat aktif obat, zat tambahan serta berbagai bentuk sediaan dan cara pemberian obat. Tiap zat, cara pemberian dan bentuk sediaan memiliki karakteristik fisika-kimia tersendiri dan umumnya rentan terhadap kontaminasi mikroorganisme dan atau memang sudah mengandung mikroorganisme yang dapat mempengaruhi mutu sediaan karena berpotensi menyebabkan penyakit, efek yang tidak diharapkan pada terapi atau penggunaan obat dan kosmetik.
- Stabilitas mikrobiologi diperlukan oleh suatu sediaan farmasi untuk menjaga atau mempertahankan jumlah dan menekan pertumbuhan mikroorganisme yang terdapat dalam sediaan tersebut hingga jangka waktu tertentu yang diinginkan.

STABILITAS MIKROBIOLOGI

Stabilitas mikrobiologi suatu sediaan dapat dipengaruhi oleh beberapa factor, antara lain :

a. Faktor Sifat Fisika-Kimia Zat aktif dan Zat tambahan

Sifat fisika kimia zat aktif maupun zat tambahan dapat mempengaruhi stabilitas mikrobiologi sediaan. Zat yang bersifat higroskopik rentan terhadap kontaminasi mikroorganisme. Hal ini berhubungan dengan adanya air yang merupakan media pertumbuhan bagi mikroorganisme.

b. Faktor Kontaminasi dari Bahan Baku dan Proses

Bahan baku alami dalam bentuk air yang bebas serbuk atau granula dapat menjadi tempat tumbuhnya mikroorganisme, virus atau pun toksin mikroba. Analisa terhadap bahan-bahan ini dapat menunjukkan keberadaan bakteri, spora *Clostridium*, *Staphylococci*, kapang dan khususnya toksin fungi/jamur.

Kemungkinan keberadaan mereka mungkin sudah ada semenjak tahap persiapan produksi. Bahan alami yang diekstrak, diproduksi maupun disediakan dalam bentuk cair juga rentan terhadap kontaminasi mikroorganisme. Cara pengawetan yang tidak tepat ketika digunakan untuk menghasilkan produk dalam bentuk larutan, disperse atau pun emulsi dapat mendukung pertumbuhan mikroorganisme

STABILITAS EFEKTIVITAS

Aktivitas senyawa bioaktif disebabkan oleh interaksi antara **molekul obat** dengan bagian molekul dari obyek biologis yaitu **reseptor spesifik**. Untuk dapat berinteraksi dengan reseptor spesifik dan menimbulkan aktivitas spesifik, senyawa bioaktif harus mempunyai struktur sterik dan distribusi muatan yang spesifik pula. Dasar dari aktivitas biologis adalah proses-proses kimia yang kompleks mulai dari saat obat diberikan sampai terjadinya respons biologis.

Fasa-fasa yang mempengaruhi aktivitas obat :

1. Fasa farmasetik

Fasa ini menentukan ketersediaan farmasetik yaitu ketersediaan senyawa aktif untuk dapat diabsorpsi oleh sistem biologis. Untuk dapat diabsorpsi senyawa obat harus dalam bentuk molekul dan mempunyai lipofilisitas yang sesuai. Bentuk molekul senyawa dipengaruhi oleh nilai pKa dan pH lingkungan (lambung pH= 1-3 dan usus pH = 5-8).

STABILITAS EFEKTIVITAS

2. Fasa Farmakokinetik

Meliputi proses fasa II dan fasa III. Fasa II adalah proses absorpsi molekul obat yang menghasilkan ketersediaan biologis obat, yaitu senyawa aktif dalam cairan darah ($pH = 7,4$) yang akan didistribusikan ke jaringan atau organ tubuh. Fasa III adalah fasa yang melibatkan proses distribusi, metabolisme dan ekskresi obat, yang menentukan kadar senyawa aktif pada tempat reseptor. Fasa I, II dan III menentukan kadar obat aktif yang dapat mencapai jaringan target.

3. Fasa Farmakodinamik

Meliputi proses fasa IV dan fasa V. Fasa IV adalah tahap interaksi molekul senyawa aktif dengan reseptor pada jaringan target, yang dipengaruhi oleh ikatan kimia yang terlibat. Fasa V adalah induksi rangsangan, dengan melalui proses biokimia, menyebabkan terjadinya respons biologis.

STABILITAS TOKSISITAS

Stabilitas toksikologi adalah ukuran yang menunjukkan ketahanan suatu senyawa/bahan akan adanya pengaruh kimia, fisika, mikrobiologi dan farmakologi yang tidak menyebabkan peningkatan toksisitas secara signifikan.

Efek toksik dapat dibedakan, menjadi :

1. Efek toksik akut, mempunyai **korelasi langsung** dengan absorpsi zat toksik
2. Efek toksik kronis, zat toksik dalam jumlah kecil diabsorpsi sepanjang **jangka waktu lama**, terakumulasi, mencapai konsentrasi toksik akhirnya timbul keracunan.

Toksistas jangka panjang, efek toksik baru muncul setelah periode waktu laten yang lama sebagai contoh kerja **karsinogenik** dan **mutagenik**.

STABILITAS TOKSISITAS

Adapun faktor-faktor yang menyebabkan toksisitas adalah :

1. Dosis

Dosis menentukan apakah suatu zat kimia adalah racun.

2. Faktor bahan penyusun

- a. Stabilitas bahan aktif
- b. Bahan pembantu
 - ✓ Dapar
 - ✓ Pengawet
 - ✓ Antioksidan

3. Faktor luar

- a. Cara pembuatan
- b. Bahan pengemas

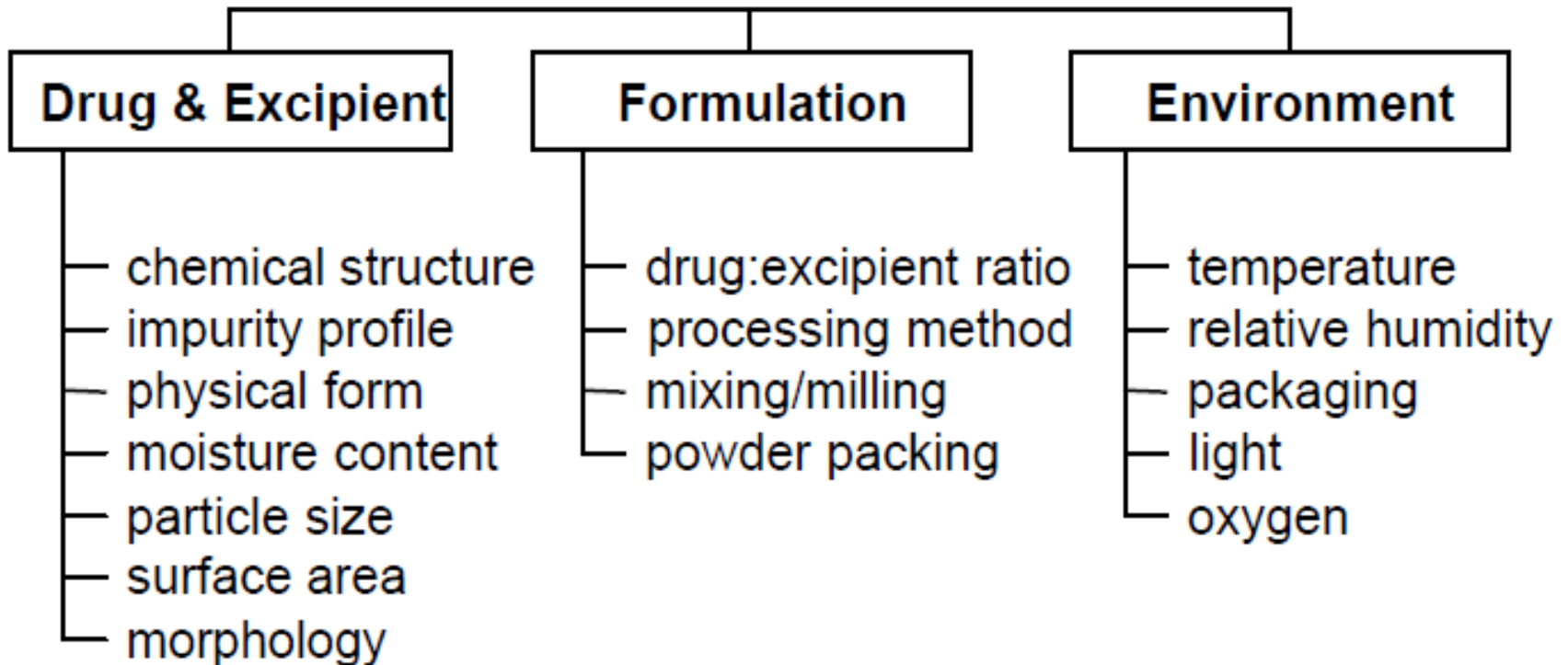
4. Kondisi penyimpanan yang meliputi suhu, tekanan, kelembapan dan cahaya.

Faktor yang mempengaruhi stabilitas

- Faktor lingkungan seperti suhu (temperatur), radiasi, cahaya, udara, air dan kelembaban dapat mempengaruhi stabilitas.
- Faktor faktor lain yang dapat mempengaruhi stabilitas, yaitu :
 - ❑ ukuran partikel
 - ❑ pH
 - ❑ sifat air dan pelarut yang di gunakan
 - ❑ sifat kemasan
 - ❑ keberadaan bahan kimia lain yang merupakan kontaminan atau dari pencampuran produk berbeda yang secara sadar ditambahkan, dapat mempengaruhi stabilitas sediaan.



Factors Affecting Formulation Stability



Solid dosage forms are multi-component, and multi-phase system, therefore, their (in)stability is complex!

POSTEST

bit.ly/Postest_SO

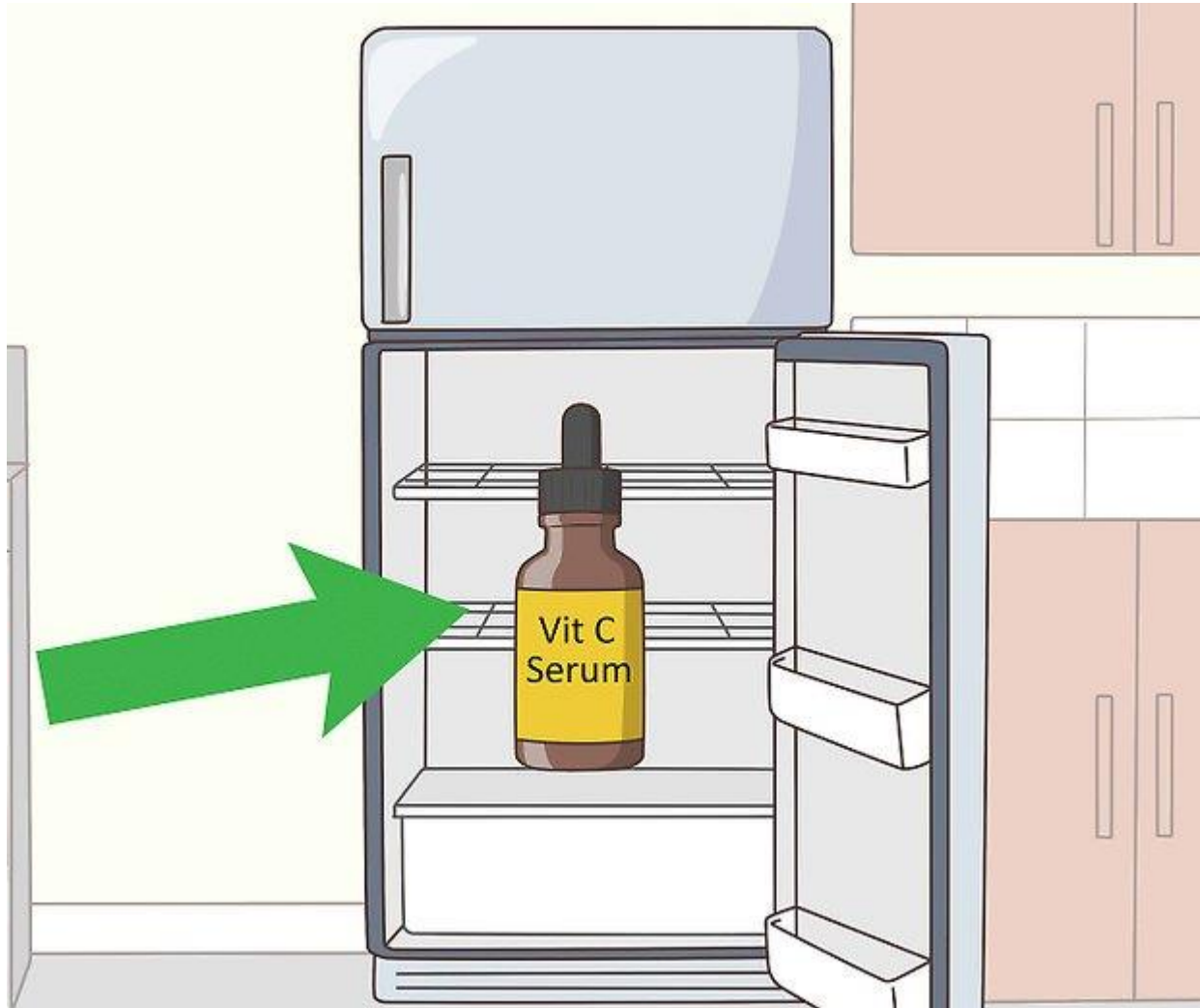
REAKSI STABILITAS OBAT

Stabilitas Obat

Penyimpanan Vitamin C



Penyimpanan Vitamin C



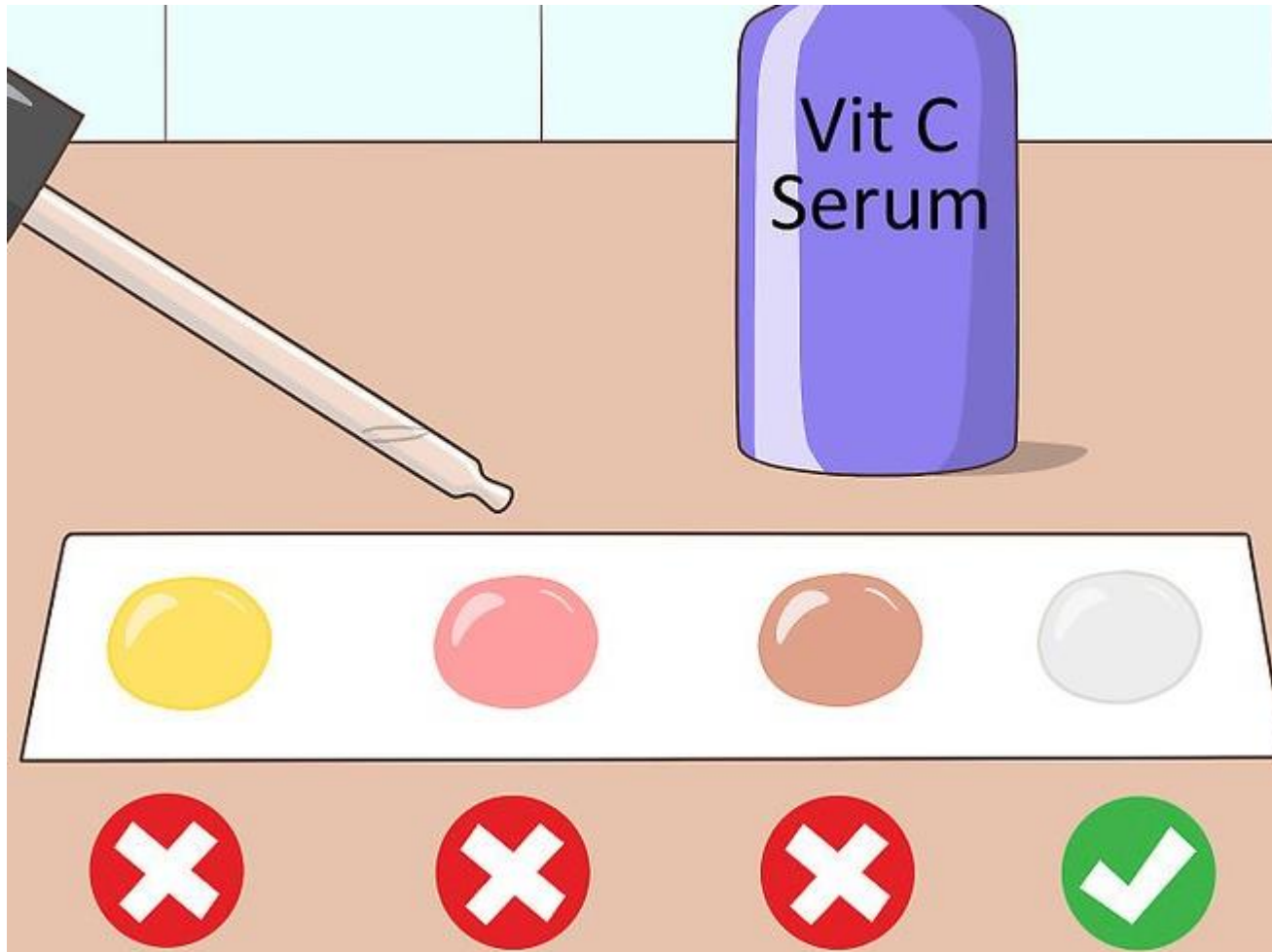
Penyimpanan Vitamin C



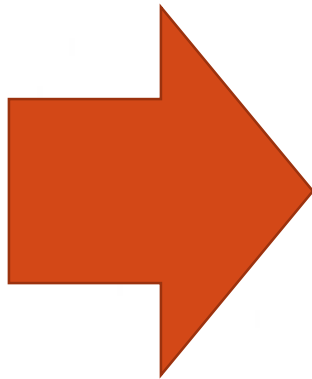
Penyimpanan Vitamin C



Penyimpanan Vitamin C



Penyimpanan Vitamin C



STABILITAS OBAT

- Suatu obat dapat dikatakan stabil jika kadarnya tidak berkurang dalam penyimpanan.
- Adapun ketika obat **berubah warna, bau, dan bentuk** serta terdapat **cemaran mikroba** maka dapat disimpulkan bahwa obat tersebut tidak stabil
- Lidocaine dapat berinteraksi dengan logam sehingga dapat menyebabkan iritasi jika disuntikkan. Oleh karena itu, lidocaine yang sudah lama berkontak dengan metal (mangkok metal, kanula, dan lain-lain) sebaiknya tidak digunakan.

STABILITAS OBAT

- Salah satu penyebab ketidakstabilan obat adalah adanya degradasi
- Reaksi kimia dari zat dalam sediaan farmasi yang dapat menyebabkan kerusakan pada sediaan tersebut
- Kebanyakan penguraian bahan farmasi dapat digolongkan sebagai hidrolisis atau oksidasi.
- Kebanyakan obat mengandung lebih dari satu gugus fungsional, dan obat ini mungkin bisa terhidrolisis dan teroksidasi bersamaan

Proses degradasi/penguraian obat

1. Oksidasi
2. Hidrólisis
3. Fotolisis
4. Isomerisasi

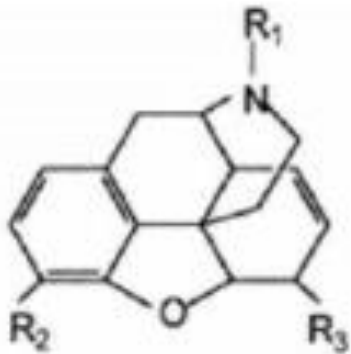
Oksidasi

Proses oksidasi dapat terjadi melalui dua mekanisme, yaitu :

1. Mekanisme secara autooksidasi
2. Reaksi oksidasi yang terjadi karena kehilangan elektron

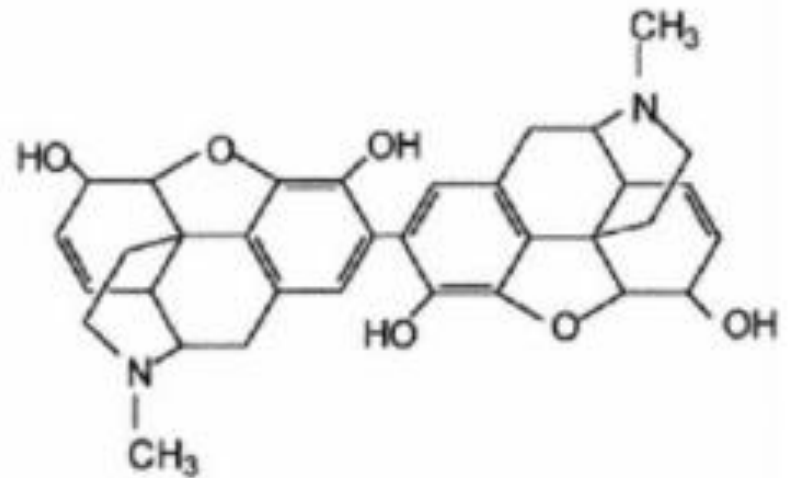
- Reaksi oksidasi selalu terjadi bersamaan dengan reaksi reduksi karena ketika suatu spesi kehilangan elektronnya, spesi lain akan mendapatkan penambahan electron.
- Meskipun oksigen tidak dibutuhkan untuk proses oksidasi, oksigen merupakan salah satu oksidator yang menjadi perhatian karena banyak bahan farmasi yang dapat dioksidasi oleh oksigen diudara.

Salah satu contoh reaksinya adalah reaksi oksidasi morfin menjadi pseudomorfin



morphine ($R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = R_3 = \text{OH}$)

oxidation

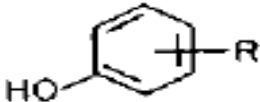
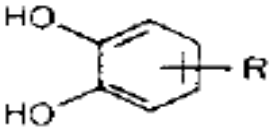
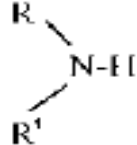


pseudomorphine (highly fluorescent dimer)

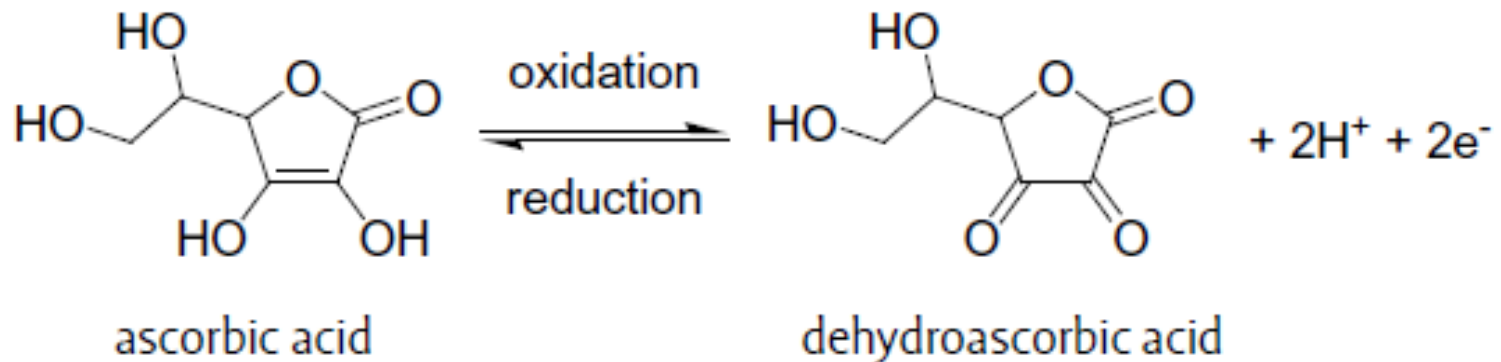
- Mekanisme secara autooksidasi
- Melibatkan reaksi dengan molekul oksigen, reaksi berantai dan pembentukan oksigen bebas.
- Radikal bebas adalah molekul atau atom yang mengandung satu atau lebih elektron tidak berpasangan seperti R, hidroksil bebas OH dan molekul O_2 .
- Radikal ini cenderung menarik elektron dari senyawa lain sehingga terjadi oksidasi.

- Hasil utama reaksi autooksidasi adalah senyawa hiperperoksida yang putus membentuk aldehid, keton, dan asam.
- Hasil-hasil uraian ini menyebabkan tengiknya lemak dan minyak.
- Laju reaksi autooksidasi dipengaruhi oleh beberapa faktor
 - tingkat kejenuhan ikatan
 - temperatur
 - logam-logam berat
 - wujud zat yang teroksidasi
 - oksigen

Contoh gugus yang bisa teroksidasi

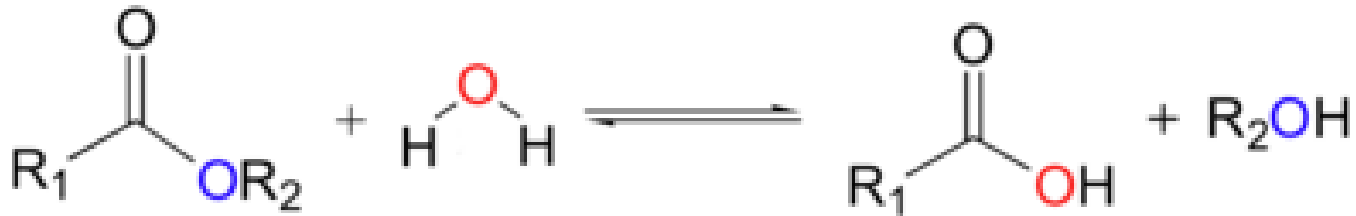
Functional group		Examples
Phenols		Phenols in steroids
Catechols		Catecholamines (dopamine, isoproterenol)
Ethers	$R-O-R'$	Diethylether
Thiols	RCH_2SH	Dimercaprol (BAL)
Thioethers	$R-S-R'$	Phenothiazines (chlorpromazine)
Carboxylic acids	$RCOOH$	Fatty acids
Nitrites	RNO_2	Amyl nitrite
Aldehydes	$RCHO$	Paraldehyde
Amines		Morphine Clozapine (to N-oxides)

Senyawa yang mudah teroksidasi

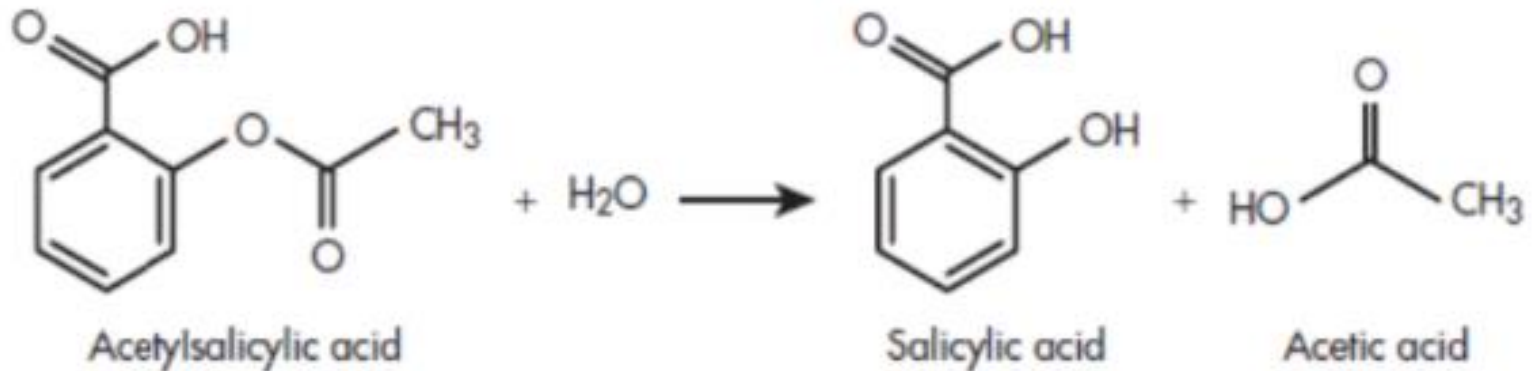


Hidrolisis

- Solvolisis : Obat dapat terurai karena bereaksi dengan pelarut.
- Jika pelarut yang digunakan adalah air, maka disebut hidrolisis.
- Hidrolisis merupakan mekanisme penguraian yang paling umum terjadi pada produk farmasi yang mengandung air.



- Target utama dari reaksi hidrolisis adalah obat dengan gugus fungsi karbonil (C=O) dalam struktur kimianya. Contohnya adalah reaksi hidrolisis aspirin



- Hidrolisis melibatkan interaksi obat dengan pelarut nukleofilik, biasanya air atau alkohol, yang dikatalisis oleh ion hidrogen (H^+) dan atau ion hidroksida (OH^-).
- Reaksi kimia ini menyebabkan terjadinya pemutusan ikatan pada molekul obat yang mengandung gugus ester, amida, lakton

Contoh gugus yang bisa terhidrolisis

Drug type

Examples

Esters



Aspirin, alkaloids

Dexamethasone sodium phosphate

Estrone sulfate

Nitroglycerin

Lactones



Pilocarpine

Spironolactone

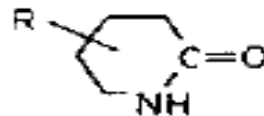
Contoh lain

Amides



Thiacinamide
Chloramphenicol

Lactams



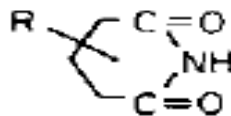
Penicillins
Cephalosporins

Oximes



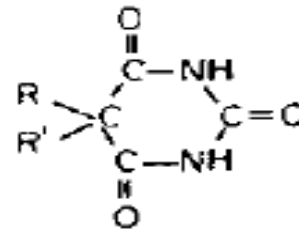
Steroid oximes

Imides



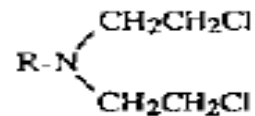
Glutethimide
Ethosuximide

Malonic ureas



Barbiturates

Nitrogen mustards



Melphalan

Fotolisis

- Proses penguraian obat terjadi bila sediaan obat terkena paparan radiasi elektromagnetik dan disebabkan oleh energi yang diserap dari sumber radiasi
- Misal : sodium nitroprusside yang diberikan secara infusi intravena untuk terapi hipertensi akut
- Jika larutan terlindung dari cahaya, maka akan stabil selama setidaknya-tidaknya 1 tahun; jika terekspose terhadap cahaya ruangan, maka masa simpannya hanya 4 jam

- Energi cahaya dapat mengaktivasi suatu reaksi.
- Ketika radiasi dengan frekuensi yang tepat dan energi yang cukup diserap oleh molekul, molekul tersebut dapat menjadi aktif dan bertumbukan dengan molekul lain yang berujung pada peningkatan energi kinetik molekul-molekul tersebut.
- Contoh reaksi fotooksidasi benzaldehida

Ada dua mekanisme utama penguraian secara fotolisis:

1. Penguraian fotokimia primer

Molekul obat itu sendiri menyerap energi dari sumber radiasi. Reaksi penguraian lebih mungkin terjadi bila radiasi yang diserap adalah sinar ultraviolet atau sinar tampak dengan panjang gelombang pendek.

2. Reaksi fotokimia sekunder

Yang menyerap energi radiasi adalah molekul lain di dalam sediaan yang kemudian akan mentransfernya ke molekul obat dan diikuti oleh terjadinya berbagai reaksi penguraian.

Molekul lain yang menyerap energi radiasi tersebut disebut fotosensitizer dan berperan sebagai katalis.

Fotolisis dicegah dengan cara :

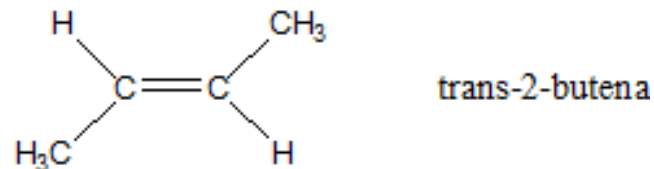
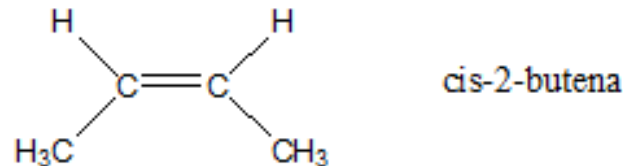
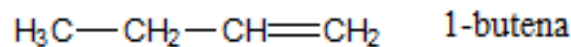
1. Kemasan yang cocok dalam botol warna
2. Outer kardus
3. Aluminium Foil

Isomerisasi

- Mekanisme degradasi dapat terjadi melalui proses isomerisasi.
- Reaksi isomerisasi merupakan proses kimia dari suatu senyawa yang berubah menjadi bentuk senyawa isomer lainnya namun tetap memiliki komposisi kimia yang sama dengan senyawa asalnya hanya memiliki perbedaan pada struktur atau konfigurasi sehingga memiliki sifat fisika dan kimia yang berbeda juga dengan senyawa asalnya.
- Isomerisasi menyebabkan terjadinya perubahan struktur geometris dari bentuk trans menjadi bentuk cis.
- Isomerisasi dapat mempengaruhi kestabilan obat dalam berbagai produk cairan, padatan, dan semisolid

Isomerisasi

- Senyawa isomer yang terbentuk ini mungkin juga memiliki sifat farmakologi atau toksikologi yang berbeda
- Reaksi isomerisasi terhadap ikatan rangkap umumnya dikatalisis oleh basa kuat seperti KOH atau NaOH dalam metanol.
- Selain dengan basa kuat isomerisasi juga dapat berlangsung dengan baik di bawah pengaruh gelombang microwave



Stabilisasi obat terhadap hidrolisis, oksidasi dan fotolisis

1. Temperatur

Semua produk obat disimpan pada temperatur yang sesuai untuk mencegah percepatan dekomposisi karena panas

3 jenis temperatur yang disarankan untuk penyimpanan obat, yaitu Suhu dingin (2° - 8° C) Suhu sejuk (8° - 15° C) Suhu kamar (15° - 30° C)

2. Cahaya

Material sensitif cahaya disimpan di dalam botol berwarna

3. Kelembaban

Material kemasan dipilih (biasanya kaca dan plastik) untuk mencegah terpaparnya produk obat terhadap kondisi lembab yang tinggi

4. Oksigen

Kemasan yang tepat menjaga kandungan oksigen dari larutan dan menyisakan ruang yang sangat kecil di botol di atas produk obat merupakan metode untuk melawan oksidasi

5. Agen pengkelat

Agen pengkelat membentuk kompleks dengan ion logam berat dan mencegahnya dari dekomposisi oksidatif yang terkatalisis

Misal: turunan ethylenediamine tetracetic acid (EDTA) dan garamnya, asam sitrat, dan asam tartrat.

6. Pelarut

Dengan penambahan pelarut yang cocok mungkin dapat menurunkan laju hidrolisis

Faktor-faktor yang mempengaruhi laju degradasi

1. pH

- Keasaman atau kebasaan suatu larutan mempunyai pengaruh besar terhadap dekomposisi senyawa obat
- Larutan dapar aspirin stabil maksimum pada pH 2,4 di atas pH 10 laju dekomposisi meningkat tajam
- pH juga mempengaruhi laju oksidasi

2. Kompleksasi

Pembentukan kompleks menurunkan laju hidrolisis dan oksidasi

Misal : kompleks kafein dengan anestesi lokal, seperti benzokain, prokain dan tetrakain dapat menyebabkan suatu penurunan laju degradasi hidrolisisnya

3. Surfaktan

- Surfaktan nonionik, kationik dan anionik ketika ditambahkan dalam larutan yang mengandung obat membentuk misel dari partikel obat menjadi terperangkap di dalam misel
- Gugus hidrolisis seperti OH tidak dapat menembus misel dan tidak dapat mencapai partikel obat sehingga laju hidrolisis menurun

4. Keberadaan logam berat

Logam berat, seperti tembaga, besi, kobalt dan nikel meningkatkan laju pembentukan radikal bebas dan meningkatkan dekomposisi oksidatif

5. Cahaya dan kelembaban

Cahaya terutama sinar ultraviolet meningkatkan fotolisis dan kelembaban meningkatkan dekomposisi hidrolitik

Reaksi pada proses dekomposisi obat

- Reaksi tunggal
- Reaksi komposit
- Reaksi berantai

Reaksi Tunggal

- Penggolongan reaksi berdasarkan mekanismenya
- Reaksi tunggal adalah jika ada satu persamaan stokiometri tunggal dan satu persamaan kecepatan tunggal untuk mempresentasikan berlangsungnya reaksi
- Reaksi yang berlangsung dengan hanya satu persamaan laju reaksi yang berpasangan dengan persamaan kesetimbangan dan stoikiometri
- Contoh : $A + B \rightarrow R$

Reaksi Komposit

- Reaksi Komposit : merupakan reaksi yang melalui berbagai tahapan
- Artinya dari reaktan A membentuk produk B tetapi diawali oleh pembentukan senyawa X
- Jadi penggolongan reaksi tersebut dibedakan berdasarkan tahap reaksi yang terjadi bukan dari banyaknya reaktan
- Reaksi komposit artinya reaksi yang melalui berbagai tahapan. Multivitamin bisa terdiri dari beberapa senyawa tetapi jika reaksi hanya 1 tahapan maka bukan termasuk reaksi komposit
- Reaksi komposit : reaksi seri, reaksi kesetimbangan dan reaksi paralel

Reaksi Berantai

- Merupakan suatu reaksi yang mempunyai tahapan panjang dan berkelanjutan
- Contohnya : dekomposisi obat yang hingga menyebabkan timbulnya radikal bebas.
- Adanya reaksi berantai menyebabkan kekurangan pasangan elektron sehingga muncul radikal bebas
- Adanya radikal bebas dapat memicu adanya penyakit lain

UJI STABILITAS OBAT

Stabilitas Obat

Pendahuluan

- STABILITAS ADALAH SIMBOL KUALITAS YANG PENTING UNTUK SUATU PRODUK OBAT
- Stabilitas Obat : Kemampuan suatu produk untuk mempertahankan sifat dan karakteristiknya agar sama yang dimilikinya pada saat dibuat (identitas, kekuatan, kualitas, kemurnian) dalam batasan yang ditetapkan sepanjang periode penyimpanan dan penggunaan (shelf-life)

Ruang lingkup dan alasan uji stabilitas

Ruang lingkup

- Bahan baku obat dan eksipien
- R & D Formulasi
- Bahan uji klinik
- Obat untuk dipasarkan
- Reformulasi, perubahan tempat pembuatan, mengatasi kesulitan, keluhan pasien
- Produk dalam distribusi
- Penyimpanan produk oleh pasien
- Stabilitas in vivo

Alasan Uji Stabilitas

- Kepentingan pasien
- Reputasi produsen
- Mengikuti peraturan
- Membuat data base yang penting untuk formulasi produk lain

Elemen Penting Untuk Program Uji Stabilitas yang berkualitas tinggi dan cost effective

1. Komitmen pada kualitas
2. Dasar teori Scientific
3. Pengetahuan tentang Peraturan dan Standar Farmakope
4. Komunikasi efektif R & D, Produksi, QC/QA, Bagian keluhan dan Regulasi
5. Metode Analitik yang digunakan
6. Monitoring cermat untuk anggaran stabilitas
7. Kemampuan managerial untuk mengkoordinasi dan mengoptimasi program

Uji Stabilitas :

- 1. Uji stabilitas jangka panjang (*real-time (long-term) stability studies*)** = Pengujian terhadap sifat fisik, kimia, biologi, biofarmasetika dan mikrobiologi dari obat, selama masa edar dan periode penyimpanan yang diharapkan atau lebih, pada kondisi penyimpanan obat sebenarnya di pasaran. Hasil yang diperoleh digunakan untuk menetapkan masa edar, membuktikan hasil proyeksi masa edar, dan untuk menentukan kondisi penyimpanan yang dianjurkan.
- 2. Uji stabilitas dipercepat (*accelerated stability testing*)** = pengujian dirancang untuk meningkatkan laju degradasi kimia dan perubahan fisik dari obat dengan menggunakan kondisi penyimpanan berlebihan.

Uji stabilitas jangka panjang

- Uji stabilitas jangka panjang biasanya untuk produk baru yang dilakukan pada suhu kamar yang dikendalikan ($35^{\circ}\text{C} \pm 20\text{C}$) dengan kelembaban ruangan $75\% \pm 5\%$, kecuali untuk obat yang peka terhadap suhu rendah ($5^{\circ}\text{C} \pm 20\text{C}$) dengan rentang waktu pengujian pada bulan 0, 3, 9, 12, 18, 24, 36, 48, dan 60.
- Biasanya pengujian dilakukan sampai bulan ke-36, tetapi apabila masih memenuhi syarat pengujian harus diteruskan sampai bulan ke-60

Uji stabilitas dipercepat

- Jika hasil pengujian sediaan pada uji stabilitas jangka pendek (dipercepat) selama 3 bulan diperoleh hasil yang stabil, hal itu menunjukkan bahwa sediaan tersebut stabil pada penyimpanan suhu kamar selama setahun.
- Dalam uji stabilitas jangka pendek ini dibuat untuk meningkatkan penguraian kimia atau fisika suatu obat dengan membuat suatu kondisi penyimpanan yang dlebihkan

Uji stabilitas dipercepat

1. Elevated temperature

- Uji ini dilakukan sebagai indikator kestabilan dalam kenaikan suhu.
- Setiap kenaikan suhu 100C akan mempercepat reaksinya 2 sampai 3 kali, namun secara praktis cara ini agak terbatas karena pada kenyatannya suhu yang jauh diatas normal akan menyebabkan perubahan yang tidak pernah terjadi pada suhu normal.

Uji stabilitas dipercepat

1. Elevated temperature

- Uji ini dilakukan sebagai indikator kestabilan dalam kenaikan suhu.
- Setiap kenaikan suhu 10°C akan mempercepat reaksinya 2 sampai 3 kali, namun secara praktis cara ini agak terbatas karena pada kenyatannya suhu yang jauh diatas normal akan menyebabkan perubahan yang tidak pernah terjadi pada suhu normal.

Uji stabilitas dipercepat

2. Elevated humidities

- Uji ini dilakukan untuk menguji kemasan produk.
- Dalam pengujiannya dengan melihat jika adanya perubahan pada produk yang ditandai dengan kemasannya dikarenakan oleh kelembaban, hal tersebut menandakan bahwa kemasan produk tidak memberikan perlindungan yang aman

Uji stabilitas dipercepat

3. Cycling test

- Cycling test merupakan pengujian sediaan menggunakan perubahan suhu atau kelembaban pada interval waktu tertentu sehingga produk dan kemasannya mengalami tekanan yang bervariasi.
- Cycling test ini dapat dinamakan metode siklus dalam pengujian stabilitas.
- Pengujian dilakukan dengan cara menyimpan sampel pada suhu 4⁰C selama 24 jam lalu dilanjutkan dengan menyimpan sampel pada suhu 40⁰C selama 24 jam.
- Perlakuan ini dihitung sebagai 1 siklus yang diulangi sebanyak 6 siklus

Uji stabilitas dipercepat

3. Cycling test

- Ex: Uji stabilitas sediaan cream Bunga Melati dilakukan dengan metode *cycling test* dilakukan sebelum dan sesudah penyimpanan dengan suhu rendah pada suhu 4 °C, dilakukan menggunakan lemari pendingin selama 6 siklus, suhu panas pada suhu 40 °C dilakukan menggunakan oven selama selama 6 siklus dimana tiap siklus diamati yang meliputi uji pH, organoleptis, homogenitas, daya lekat, daya sebar, viskositas dan tipe emulsi (Nurjanah *et al*,. 2019).

Uji	Sebelum Uji <i>Cycling Test</i>		
	Formulasi I	Formulasi II	Formulasi III
0 Siklus	pH 7,13 ± 0,10	pH 6,59 ± 0,01	pH 6,54 ± 0,29
Sesudah Uji <i>Cycling Test</i>			
1 Siklus	pH 7,38 ± 0,01	pH 7,11 ± 0,01	pH 7,08 ± 0,01
2 Siklus	pH 7,41 ± 0,01	pH 7,34 ± 0,01	pH 7,19 ± 0,01
3 Siklus	pH 7,45 ± 0,01	pH 7,38 ± 0,01	pH 7,31 ± 0,01
4 Siklus	pH 7,44 ± 0,01	pH 7,40 ± 0,01	pH 7,29 ± 0,01
5 Siklus	pH 7,46 ± 0,01	pH 7,47 ± 0,01	pH 7,40 ± 0,01
6 Siklus	pH 7,57 ± 0,01	pH 7,55 ± 0,00	pH 7,47 ± 0,01
P-Value	0,005	0,000	0,005

Uji Stabilitas :

- Rancangan program pengujian stabilitas harus memperhitungkan kondisi saat produk dipasarkan dan kondisi iklim di mana produk obat akan digunakan.
- **Empat zona iklim** dibedakan untuk tujuan stabilitas di seluruh dunia, sebagai berikut :
 - Zona I : sedang.
 - Zona II : subtropis, dengan kemungkinan kelembaban tinggi.
 - Zona III : panas / kering.
 - Zona IV : panas / lembab.

KONDISI IKLIM DUNIA

Zona Iklim	Tempat	Suhu rata2 tahunan	Kelembaban udara	Kondisi Penyimpanan
I. Temperate climate/Sedang	Eropa Utara, Kanada, Inggris, Rusia	< atau = 15°C	Tanpa batas	21°C/45%RH
II. Mediteranean dan subtropik	Eropa Selatan, Jepang, Amerika Serikat	15-22°C	Tanpa batas	25°C/60%RH
III. Panas dan kering	Sahara, Arab Saudi, Australia	>22°C	<60%	30°C/35%RH
IV. Panas dan lembab	Afrika Tengah, Indonesia, Filipina	>22°C	< atau = 60%	30°C/70%RH

Uji Stabilitas :

Table 2

Mean climatic conditions: measured data in the open air and in the storage room¹

Climatic zone	Measured data in the open air		Measured data in storage room	
	°C	% RH	°C	% RH
I	10.9	75	18.7	45
II	17.0	70	21.1	52
III	24.4	39	26.0	54
IV	26.5	77	28.4	70

¹RH = relative humidity.

Waktu pelaksanaan uji stabilitas

Type of study	Use
Accelerated	Development of the product
Accelerated and real-time	Development of the product and of the registration dossier
Real-time	Registration dossier
Accelerated and real-time	Quality assurance in general, including quality control

1. Studi stabilitas real-time

- Kondisi penyimpanan menurut WHO untuk pengujian stabilitas produk farmasi yang mengandung zat obat dg bentuk sediaan konvensional suhu $30^{\circ}\text{C} (\pm 2^{\circ}\text{C})$ dan RH $65\% (\pm 5\%)$
- Untuk beberapa bentuk sediaan, terutama sediaan cair dan semi-padat, rancangan pengujian dapat juga perlu menyertakan suhu di bawah nol, misalnya -10 Sampai -20°C (freezer), atau suhu dalam kisaran $2-8^{\circ}\text{C}$ (kulkas).

1. Studi stabilitas real-time

- Untuk tujuan pendaftaran produk harus tersedia data hasil pengujian produk minimal selama 6 bulan
- Real time harus dilakukan sampai akhir waktu kadaluwarsa obat
- Frekuensi pengujian untuk obat yg stabil = 0, 6, 12, 24 bulan, dst
- Frekuensi untuk obat yang kurang stabil = 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 bulan, dst

2. Uji stabilitas dipercepat (*accelerated stability testing*)

Conditions for the accelerated stability testing of products containing relatively stable active ingredients are shown in Table 3.

Table 3 Conditions for the accelerated stability testing

Climatic zone	Storage temperature (°C)	Relative humidity (%)	Duration of studies (months)
Zone-IV for Hot climatic zones or Global market:	40±2	75±5	6
Zone-II for Temperate and subtropical Climatic zones:	40±2	75±5	3

- Frekuensi pengujian uji stabilitas dipercepat zat aktif relatif stabil = 0, 1, 2, 3, dan 6 bulan

Dalam uji stabilitas, dilakukan pengujian terhadap :

1. Sifat fisik sediaan
2. Uji kimia
3. Mikrobiologi

Contoh Uji Sifat Fisik Sediaan

- Uji organoleptis,
- Keseragaman bobot tablet, kapsul
- Keseragaman ukuran tablet, kapsul
- Kekerasan tablet,
- Kerapuhan tablet,
- Waktu hancur tablet.

Uji Kimia

- Kandungan zat aktif
- Kadar kandungan Zat aktif

Uji Mikrobiologi

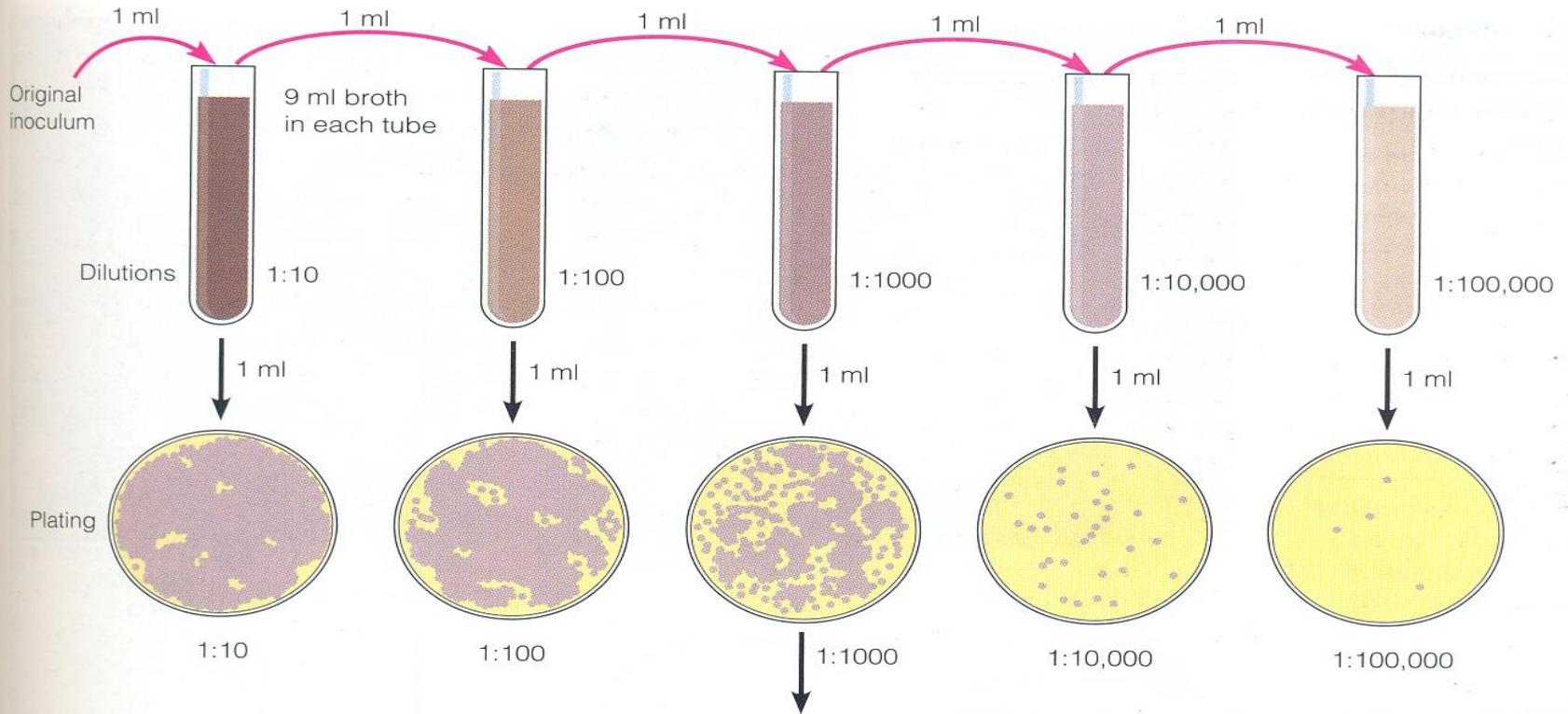
- Uji cemaran mikroba patogen,
- Uji angka kapang,
- Uji angka jamur.

- **Perhitungan jumlah bakteri** dpt menggunakan **metode Plate count/ viable count** dg asumsi bahwa koloni sel mikroorganisme hidup dlm suspensi akan tumbuh menjadi satu koloni setelah ditumbuhkan dalam media pertumbuhan dan lingkungan yg sesuai
- Istilah untuk menggambarkan konsentrasi total mikroorganisme dlm sampel adalah **ALT (Angka Lempeng Total)**

METODE PEMERIKSAAN ANGKA KUMAN

1. Dilakukan pengenceran 1 : 10, 1 : 100, 1 : 1000, 1 : 10000 dengan NaCl 0,9 % steril.
2. Diambil 1 ml tuangkan pada media pertumbuhan bakteri untuk masing-masing pengenceran. Kemudian diputar-putar dan digoyangkan hingga cairan merata pada petri (Metode cawan tuang).
3. Diinkubasi pada suhu 37 C selama 18-24 jam.
4. Dihitung jumlah koloni bakteri pada masing-masing petri pada berbagai pengenceran.

Uji angka lempeng total (ALT)



Calculation: Number of colonies on plate \times reciprocal of dilution of sample = number of bacteria/ml
(For example, if 32 colonies are on a plate of $1/10,000$ dilution, then the count is $32 \times 10,000 = 320,000/\text{ml}$ in sample.)

FIGURE 6.15 Plate counts and serial dilutions. In serial dilutions, the original inoculum is diluted in a series of dilution tubes. In our example, each succeeding dilution tube will have only one-tenth the number of microbial cells as the preceding tube. Then samples of the dilution are used to inoculate Petri plates, on which colonies grow and can be counted. This count is then used to estimate the number of bacteria in the original sample.

Perhitungan jumlah koloni

- **Syarat koloni yg ditentukan untuk dihitung adlh sbb :**
 - Satu koloni dihitung 1 koloni
 - Dua koloni yg bertumpuk dihitung 1 koloni
 - Bbrp koloni yg berhubungan dihitung 1 koloni
 - Dua koloni yg berhimpitan dan masih dapat dibedakan dihitung 2 koloni
 - Koloni yg trll besar (lebih besar dari setengah luas cawan) tdk dihitung
 - Koloni yg besarnya kurang dari setengah luas cawan dihitung 1 koloni

Cara menghitung konsentrasi sel mikroba

- $\text{CFU/ml} = \text{jumlah koloni} \times \text{faktor pengenceran}$
- Misal : penanaman dilakukan sebanyak 1 ml sampel dari tabung pengenceran 10^{-6} dg metode *pour plate*
- Jumlah koloni = 50
- Faktor pengenceran = $1/10^{-6} = 10^6$
- Berarti konsentrasi sel = $50 \times 10^6 \text{ CFU/ml}$
 $= 5 \times 10^7 \text{ CFU/ml}$

Persyaratan Tablet dalam persyaratan Obat Tradisional

- Angka lempeng total = Tidak lebih dari 10^4
- Angka kapang dan khamir = Tidak lebih dari 10^3
- Mikroba patogen = Negatif

Panduan Uji Stabilitas

- ICH : US, EU, JP
- WHO
- Amandemen negara-negara EU
- CPOB

Uji menurut ICH

panduan sudah finalisasi dan diadopsi

Kode	Panduan	Finalisasi ICH	Diterima CPMP (EU)	Diterima MHW (JP)	Publikasi dlm Federal Register (US)
Q1A	Stability testing of a new drug substance and product	Okt 1993	Des 1993	April 1994	Sep 1994
Q1B	Photostab. testing of a new drug substance and product	Nop 1996	Des 1996	Mei 1997	Mei 1997
Q1C	Stability testing for new dosage form	Nop 1996	Des 1996	Mei 1997	Mei 1997
Q5C	Stability of biotechnological / Biological product	Nop 1995	Des 1995	Jan 1998	Jun 1996

Uji menurut ICH

- Uji stabilitas menurut ICH yaitu pengujian bahan atau produk untuk menetapkan produk sesuai dengan kondisi iklim ditempat produk tersebut akan dipasarkan.
- Ada 4 zona iklim yaitu:
 1. Temperatur dingin - climate/ sedang
 2. Mediterian / subtropis
 3. Panas dan kering
 4. Panas dan lembab

Zona wilayah IV kemudian dibagi menjadi zona IVA (panas kelembaban cukup tinggi dan zona IVB (panas dan kelembaban sangat tinggi).

Dalam hal ini, **Indonesia masuk dalam zona IVB.**

Penggunaan Studi Stabilitas

Tujuan	Uji Dipercepat	Uji real time
Pengembangan formulasi dan sistem pengemasan/penutup	Yes	No
Pengembangan dan dossier : penentuan shelf-life dan kondisi penyimpanan	Yes	Yes
Dossier : mewujudkan klaim shelf-life	No	Yes
Jaminan mutu dan kondrol kualitas : verifikasi bahwa tdk ada perubahan formulasi atau proses manufaktur yang dapat mempengaruhi stabilita obat secara bertentangan	Yes	Yes

Rancangan Uji Stabilitas

- Tipe, ukuran dan jumlah batch
- Tipe, jenis sumber kemasan dan penutup
- Orientasi penyimpanan kemasan selama pengujian
- Titik waktu pengujian
- Rancangan pengambilan sampel
- Kondisi penyimpanan
- Parameter Pengujian
- Metode Pengujian

1. Pemilihan Batch Uji

- Ketika registrasi, data uji stabilitas harus meliputi beberapa batch yang **sama** (dalam hal **formulasi & bentuk sediaan** sesuai bahan kemas yang akan dipasarkan).
- Data stabilitas untuk New Chemical Entity (NCE) harus tersedia sekurang-kurangnya 3 batch primer obat yang diproduksi.
- Generics dan variasi-nya (major/minor) aturannya sbb:
 - Sediaan konvensional (misal tablet, sediaan cair, semisolida) dan zat aktif obat diketahui stabil, maka data stabilitas cukup 2 batch skala pilot)
 - Sediaan khusus (sediaan lepas terkendali) **dan atau zat aktif diketahui tdk stabil**, data stabilitas pada 3 batch primer (2 batch sekurang-kurangnya skala pilot, batch yang ketiga boleh skala lebih kecil/ lab scale).

2. Container Closure System

- Uji stabilitas harus mensyaratkan kemasan sediaan obat sesuai dengan keadaan dimana obat akan di pasarkan (termasuk 2nd kemas dan label)
- Ketika menggunakan kemasan yang *moisture-permeable* harus diperhatikan bagaimana kestabilan zat/kandungan obat pada kondisi lembab tinggi.
- Kelembaban dapat memberikan efek pada kestabilan kimia (beberapa antibiotik dapat mengalami hidrolisis) maupun fisika (laju disolusi dapat berubah).
- Secara umum direkomendasikan bahan kemas dgn kriteria; moisture-impermeable, misal; glass ampoules, aluminum / aluminum blisters, High Density Polyethylene (HDPE) atau glass bottles fitted with metal or HDPE closures.

3. Orientasi simpan : Cold Room

- Obat yg sensitif thdp panas disimpan dalam kondisi dingin pada area yang terkondisikan (cold room)
 - Apabila produk mengandung bahan aktif atau bahan formulasi yang tdk sesuai untuk uji stabilitas dipercepat (tdk boleh terkena panas) maka harus diuji dgn real-time study.
 - Perhatian bagi obat yang memungkinkan mengalami kerusakan fisik maupun kimia, misal suspensi atau emulsi yg dapat terjadi sedimentasi atau creaming, dan minyak atau sediaan semisolida yang mengalami kenaikan viskositas

4. Waktu Titik Pengujian

(based on product and storage condition)

For NCE Drug Products

Study	Storage Condition	Minimum Time Period Covered by Data at Submission	Number of Batches (Refer to “Selection of batches”)
Real Time	$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$	12 months	Min. 3
Accelerated	$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$	6 months	Min. 3

Cont...

- **For Generics and Variation**

Study	Storage Condition	Minimum Time Period Covered by Data at Submission	Number of Batches (Refer to Selection of batches")
Real Time	30°C \pm 2°C/75% RH \pm 5% RH	12 months	Min. 2 For conventional dosage form and stable drug substances
		12 months	Min. 3 For critical dosage form or unstable drug substances
Accelerated	40°C \pm 2°C/75% RH \pm 5% RH	6 months	Min. 2

Cont...

- **Drug Products intended for storage in a refrigerator / cool room / cold room**

Study	Storage Condition	Minimum time Period Covered by Data at Submission	Number of Batches (Refer to “selection of batches”)
Real Time	$5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$	12 months	Min. 3
Accelerated	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/$ $60\% \text{ RH} \pm 5\% \text{RH}$	6 months	Min. 3

Cont...

- **Drug Products Intended for Storage in a Freezer**

Study	Storage Condition	Minimum Time Period Covered by Data at Submission
Real time	$-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$	12 months

5. Testing Frequency

- **Real-time study**, uji jangka panjang = jumlah pengujian diyakinkan guna melihat profil stabilitas produk.
- Umumnya setiap 3 bulan (1st year), setiap 6 bulan (2nd year), dan setiap tahun setelah ditentukan/ diajukan nilai *shelf life*-nya.
- **Accelerated storage condition**, minimal 3 titik uji, mencakup titik awal, tengah dan akhir uji, misal. 0, 3, and 6 bulan, dari 6 bulan uji yang direkomendasikan.
- Bilamana terjadi (*dan memang sesuai pengalaman hal ini diharapkan*) adanya **perubahan spesifikasi** akibat studi stabilitas dipercepat, harus disyaratkan peningkatan pengujian dengan menambahkan sampel pada saat akhir pengukuran

6. Storage Condition – Climatic Chamber

TYPE OF CONTAINER/STUDY	STORAGE CONDITION
Products in primary containers permeable to water vapour	$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$
Products in primary containers impermeable to water vapour	$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/\text{RH}$ not specified
Accelerated studies	$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$



Uji Stabilitas menurut CPOB

- Tujuan:

Untuk memberikan bukti mengenai bagaimana mutu bahan baku atau produk berubah sepanjang waktu karena adanya berbagai faktor lingkungan seperti suhu, kelembaban dan cahaya.

Dengan uji ini, dimungkinkan ditetapkannya:

1. Cara penyimpanan produk (yang direkomendasikan)
2. Periode uji ulang
3. Masa edar bahan baku aktif atau produk (*expired date*)
4. Kelebihan jumlah yang perlu ditambahkan ke dalam suatu formulasi produksi suatu obat (faktor perkalian)

Cara pengujian

Pengujian Jangka Panjang

- Pengujian dilakukan pada kondisi penyimpanan normal
- Pengujian terbagi dalam beberapa interval:
 - Minimum setiap tiga bulan pada tahun pertama
 - Setiap enam bulan untuk tahun kedua
 - Selanjutnya sekali setiap tahun
- Lama periode pengujian ditentukan oleh masa edar yang diperkirakan bagi produk obat tersebut

Pengujian Dipercepat

- Pengujian dilakukan pada kondisi penyimpanan tidak normal (ekstrim)
- Lama periode pengujian 3-6 bulan
- Pengujian terbagi dalam sedikitnya 4 interval waktu dengan kondisi yang diperberat seperti temperature, kelembaban dan paparan cahaya
- Hasil pengujian kemudian diekstrapolasi kedalam kondisi penyimpanan normal dan di dapat data stabilitas produk

Ianjutan

On-going stability

- Post marketing – 1 batch per strength per product per year
- Lakukan studi stabilitas jangka panjang sesuai pedoman

In-use stability study

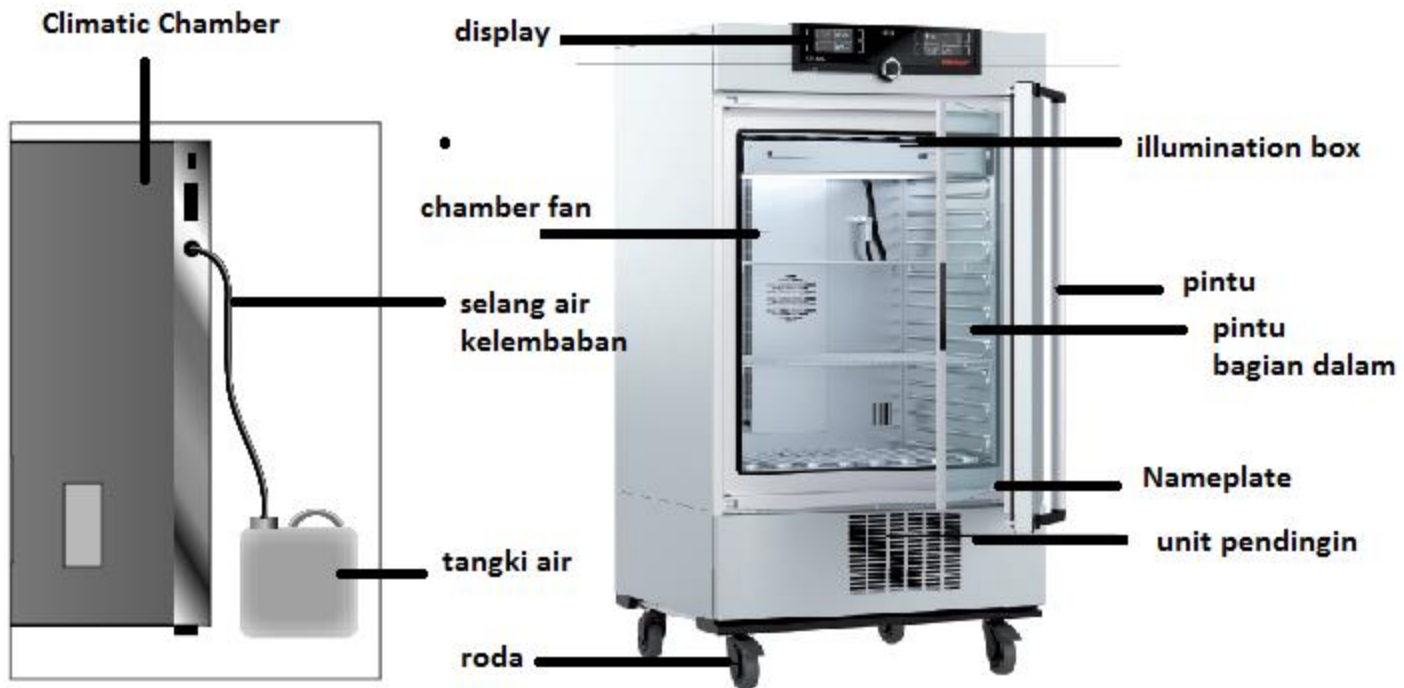
- Produk yang direkonstitusi mis. injeksi, sirup kering
- Bulk pack, multi-dose
- Lakukan uji stabilitas di periode akhir atau pada daluwarsa produk

Retained sample

- Studi surveillance untuk studi stabilitas:
- Disimpan pada ambient suhu dan RH yang dipantau
- Lakukan uji stabilitas pada periode 12, 24, 36 bulan sampai ED

Alat Uji Stabilitas

- Untuk melakukan uji stabilitas, dibutuhkan alat chamber yang dapat dikondisikan suhu, kelembaban dan intensitas cahayanya yang sering disebut dengan **chamber klimatik** atau **climatic chamber**.



Alat Uji Stabilitas

- Pada umumnya alat climatic chamber terdiri dari chamber, sensor suhu, tangki air dan modul kelembaban (humidity module), kipas pendingin, unit pendingin, illumination box, dan 2 lapisan pintu.
- Prinsip kerjanya adalah dengan mengkondisikan chamber analisa pada suhu tertentu dan juga pada kelembaban tertentu. Dalam hal ini, udara luar ditarik dan dipanaskan pada pre-heating chamber kemudian udara yang telah dipanaskan akan didistribusikan oleh sistem pada chamber bersamaan dengan uap air kelembaban. Suhu dan kelembaban yang terdistribusi ini akan dibaca oleh sensor alat dan tampil pada display sebagai suhu dan kelembaban aktual chamber.

Climatic Chamber



Contoh Uji Stabilitas OT di PT Phapros

	Jamu				
	Hemorogard	Hepagard	Antimo herbal	Ardios	Kolesgad (Lolipid)
Parameter Stabilitas					
Appearance	√	√	√	√	√
Disintegration Time	√	√	Tidak diuji karena bukan sediaan tablet/kapsul	√	Tidak diuji karena bentuk sediaan sirup (bukan tablet/kapsul)
Berat Jenis	Tidak diuji karena bentuk sediaan kapsul (bukan tablet)	Tidak diuji karena bentuk sediaan kapsul (bukan tablet)	√	Tidak krusial	√
Uji Kebocoran	Tidak krusial	Tidak krusial	√	Tidak krusial	Tidak krusial
Kekerasan	Tidak diuji karena bentuk sediaan kapsul (bukan tablet)	Tidak diuji karena bentuk sediaan kapsul (bukan tablet)	Tidak diuji karena bentuk sediaan bukan tablet	√	Tidak diuji karena bentuk sediaan sirup (bukan kapsul)
pH	Tidak diuji karena bentuk sediaan kapsul (bukan sirup)	Tidak diuji karena bentuk sediaan kapsul (bukan sirup)	n/a	Tidak diuji karena bentuk sediaan tablet (bukan sirup)	√
Moisture Content	√	√	n/a	√	Tidak diuji karena bentuk sediaan sirup (bukan tablet/kapsul)
Kadar	√	√		√	√
Microbial	organoleptis	organoleptis	organoleptis	organoleptis	√
Jenis Pengujian Stabilitas					
Long term	√	√	√	√	√
Accelerated	n/a	n/a	√	n/a	√
Ongoing	√	√	n/a	n/a	n/a
ED	3 tahun	3 tahun	2 tahun	2 tahun	2 tahun

Accelerated tidak dipersyaratkan. Namun perlu dilakukan utk studi stabilitas



Contoh Uji Stabilitas OT di PT Phapros

	OHT	Fitofarmaka	
	Glucogard	Tensigard	Xgra
Parameter Stabilitas			
Appearance	√	√	√
Disintegration Time	√	√	√
Berat Jenis	Tidak krusial	Tidak krusial	Tidak krusial
Uji Kebocoran	Tidak krusial	Tidak krusial	Tidak krusial
Kekerasan	Tidak diuji karena bentuk sediaan kapsul (bukan tablet)	Tidak diuji karena bentuk sediaan kapsul (bukan tablet)	Tidak diuji karena bentuk sediaan kapsul (bukan tablet)
pH	Tidak diuji karena bentuk sediaan kapsul (bukan sirup)	Tidak diuji karena bentuk sediaan kapsul (bukan sirup)	Tidak diuji karena bentuk sediaan kapsul (bukan sirup)
Moisture Content	√	√	√
Kadar	√	√	√
Microbial	organoleptis	organoleptis	organoleptis
Jenis Pengujian Stabilitas			
Long term	√	√	√
Accelerated	n/a	√	√
Ongoing	√	√	√
ED	3 tahun	4 tahun	3 tahun

Accelerated tidak dipersyaratkan . Namun perlu dilakukan utk studi stabilitas



Kuliah Stabilitas Obat – Pertemuan XII

STABILITAS OBAT DALAM SEDIAAN EMULSI

Dosen: apt. Maria Nathalia Intan Istianti, M.Farm.

Pendahuluan

- Emulsi adalah sistem dispersi di mana fase terdispersi merupakan gumpalan-gumpalan kecil (globules) cairan yang didistribusikan ke seluruh vehicle/bahan pembawa (tidak terlarut dengan bahan pembawa).
- Krim adalah emulsi yang menawarkan konsistensi yang pekat (viskositas) dan dioleskan secara topikal.
- Emulsi dan krim disebut minyak dalam air (o/w) di mana minyak adalah fase terdispersi dan air adalah fase eksternal, atau air dalam minyak (w/o), di mana air adalah fase terdispersi dan minyak adalah fase eksternal.

- Emulsi o/w dapat diberikan secara topikal atau oral sedangkan penggunaan krim w/o pada dasarnya (tetapi tidak secara eksklusif) terbatas untuk formulasi yang dirancang untuk aplikasi topikal.
- Penggunaan utama emulsi dapat diberikan secara oral, aplikasi eksternal (topikal), dapat juga diberikan secara intravena (TPN) dan secara rektal.
- Emulsi/krim secara fisik bersifat tidak stabil dimana berbagai eksipien dalam formulasi yang ada terutama untuk menstabilkan sifat fisik sistem.

Karakteristik sediaan emulsi yang dapat diterima meliputi :

1. Stabilitas Fisik (tidak ada pemisahan fase)
2. Sifat aliran emulsi/krim harus memungkinkan formulasi agar mudah dikeluarkan dari wadah. Formulasi yang dirancang untuk aplikasi eksternal kulit harus mudah menyebar di area yang diterapkan sediaan emulsi.
3. Formulasi menyenangkan secara estetika dan tekstur. Emulsi yang dirancang untuk pemberian oral rasanya harus enak.

A. Stabilitas sediaan emulsi

- Emulsi yang stabil secara fisik adalah droplet fase internal tetap terpisah (tidak terlarut), mempertahankan diameternya dan tersebar secara homogen di seluruh formulasi.
- Hal mendasar untuk mencapai Emulsi yang stabil secara fisik adalah adanya lapisan/film antarmuka (monomolekuler atau multilayer) pada antarmuka antara droplet fase internal dan fase eksternal.

- Emulsi dan krim pada dasarnya adalah sistem yang tidak stabil, emulsi tanpa zat pengemulsi (emulgator) akan terpisah menjadi dua fase.
- Bahan pengemulsi yang digunakan pada dasarnya adalah bahan aktif permukaan (surfaktan).
- Ketidakstabilan emulsi dapat bersifat reversibel atau ireversibel

Ketidakstabilan emulsi terwujud sebagai berikut:

1. Cracking/retak (ketidakstabilan ireversibel)
2. Flokulasi
3. Creaming
4. Inversi fase

1. Cracking

- Cracking mengacu pada penggabungan total fase internal sehingga menghasilkan pemisahan emulsi menjadi dua lapisan
- Terjadi karena penghancuran film mono / multilayer di antarmuka antara droplet dan fase eksternal.
- Emulsi cracking tidak dapat dipulihkan.

Fenomena cracking mungkin disebabkan oleh:

- a. Pemilihan bahan pengemulsi yang salah. Terjadi pada film antarmuka yang sifat mekanis tidak cukup.
- b. Adanya eksipien yang tidak kompatibel. Dalam formulasi emulsi adalah penting bahwa eksipien tidak berinteraksi dengan dan menghancurkan lapisan antarmuka zat aktif permukaan. Inkompatibilitas terjadi jika zat aktif permukaan kationik (biasa digunakan sebagai pengawet dalam krim) ditambahkan ke dalam emulsi di mana lapisan antarmuka zat aktif permukaan memiliki muatan anionik (misalnya karena natrium oleat, kalium oleat atau natrium lauril sulfat). Demikian pula, jika terapeutik agen atau ion divalen memiliki muatan yang berlawanan dengan itu ditunjukkan oleh film antarmuka, gangguan pada film akan terjadi terjadi karena interaksi ionik ini

3. Suhu. Emulsi umumnya tidak stabil pada suhu tinggi dan suhu penyimpanan rendah.
4. Pembusukan mikroba. Pertumbuhan mikroba umumnya mengarah ke destabilisasi emulsi dan dianggap disebabkan oleh mikroorganisme mampu memetabolisme permukaan-aktif agen.

2. Flokulasi

Dalam keadaan terflokulasi, interaksi sekunder (gaya van der Waals) mempertahankan droplet pada jarak pemisahan yang ditentukan (dalam jarak minimum sekunder).

Penerapan tegangan geser pada formulasi (misalnya pengocokan) akan menyebarkan kembali tetesan-tetesan ini untuk membentuk formulasi yang homogen. Meskipun flokulasi dapat menstabilkan formulasi, ada juga kemungkinan bahwa lokasi droplet yang dekat (pada minimum sekunder) akan memungkinkan penggabungan droplet jika sifat mekanik dari film antarmuka tidak sebaik yang diharapkan.

3. Creaming

Fenomena ini terjadi sebagai akibat dari kepadatan perbedaan antara fase minyak dan air dan melibatkan sedimentasi atau elevasi droplet internal fase, menghasilkan lapisan emulsi pekat baik di bagian atas atau bawah wadah.

Creaming merupakan masalah estetika karena emulsi yang dihasilkan tidak sedap dipandang;

Namun, setelah dikocok, emulsi menjadi homogen.

Pasien sering percaya bahwa emulsi yang menunjukkan creaming telah melampaui masa simpannya.

Creaming dapat dicegah jika perbedaan densitas antara kedua fase adalah nol. Metode langsung yang dapat digunakan untuk mengurangi laju creaming adalah:

- Mengurangi ukuran partikel rata-rata dari fase dispersi. Ini mungkin dapat dicapai dengan metode pengurangan ukuran, misalnya koloid mill.
- Meningkatkan viskositas emulsi. Ini dapat dicapai dengan menambahkan polimer hidrofilik ke fase eksternal emulsi o / w atau dengan memasukkan penambah viskositas non-air (misalnya garam aluminium stearat, Thixin[®]) ke dalam emulsi w/o

4. Inversi fase

Inversi fase mengacu pada peralihan emulsi o/w ke emulsi w/o (atau sebaliknya). Inversi fase adalah fenomena yang sering terjadi setiap kali nilai kritis dari rasio volume fase telah terlampaui.

Dalam emulsi o/w yang sering dikutip rasio volume fase (o: w) adalah 74:26 dan untuk emulsi w/o nilainya adalah 40:60.

B. Faktor yang berpengaruh pada stabilitas sediaan emulsi

Menurut persamaan Stokes laju pemisahan fase terdispersi dari suatu emulsi terkait:

1. Suhu
2. Sifat mekanis dari surfaktan hidrofilik
3. ukuran partikel fase terdispersi
4. perbedaan densitas antar fase
5. viskositas fase eksternal
6. Volume Fase Internal: volume maksimum yang dapat ditempati oleh fase internal adalah 74%.

C. Uji stabilitas obat sediaan emulsi

1. Stress Test
2. Thermal Test
3. Sifat Reologi
4. Ukuran Partikel
5. Sifat Elektrikal
6. Pemisahan Fase

Tes untuk mengidentifikasi jenis emulsi

Beberapa tes untuk mengidentifikasi jenis emulsi :

1. Konduktivitas listrik: emulsi o/w menghantarkan Listrik sedangkan emulsi w/o tidak menghantarkan arus listrik.
2. Pengenceran dengan air: emulsi o/w dapat diencerkan dengan air (karena ini adalah komposisi fase eksternal) sedangkan emulsi w/o tidak dapat diencerkan dengan air.
3. Penggunaan pewarna: pewarna yang larut dalam minyak akan menodai fase internal jika emulsi adalah emulsi o / w, sedangkan pewarna yang larut dalam air akan mewarnai fase internal w/o

Kuliah Stabilitas Obat-Pertemuan X
Stabilitas Obat Dalam Sediaan Larutan

Dosen: apt. Maria Nathalia Intan Istianti, M.Farm.

Pendahuluan

- Secara umum Larutan farmasi dapat didefinisikan sebagai sediaan cair di mana agen terapeutik dan eksipien dilarutkan dalam sistem pelarut.
- Larutan farmasi dapat mengandung berbagai eksipien dan masing-masing dengan tujuan farmasi yang telah ditentukan.

Eksipien dalam sediaan larutan

- 1) Bahan pembawa biasanya air yang dimurnikan
- 2) Co solvent contohnya: propilen glikol, gliserin, alcohol
- 3) zat yang meningkatkan kelarutan zat terapeutik di dalam kendaraan, misalnya zat aktif permukaan
- 4) Preservatives/pengawet, misalnya ester parahidroksibenzoat (metilhidroksibenzoat dan propilhidroksibenzoat), asam borat dan garam borat, asam sorbat dan garam sorbat, fenolat
- 5) Pemanis misalnya glukosa, sakarin, aspartam
- 6) Pengubah reologi (viskositas), misalnya polimer hidrofilik (turunan selulosa, asam alginat, polivinilpirolidon)
- 7) antioksidan, misalnya natrium formaldehida sulfoksilat, hidroksianisol ter-butilasi, hidroksitoluen ter-butilasi
- 8) pewarna
- 9) perisa
- 10) penyangga untuk mengatur pH formulasi, misalnya penyangga sitrat

Kelarutan obat (*Drug solubility*)

Dalam larutan farmasi, agen terapeutik dan eksipien diwajibkan untuk ada dalam larutan selama masa simpan produk yang diformulasikan sehingga larutan farmasi disebut homogen.

Salah satu tantangan utama adalah pencapaian homogenitas dalam formulasi, terutama karena, dalam banyak kasus kelarutan zat terapeutik dalam air yang terbatas.

Beberapa skenario yang mungkin terjadi terkait formulasi larutan farmasi agen terapeutik untuk pemberian oral:

- 1) Kelarutan agen terapeutik dalam air tinggi pada pH formulasi yang dipilih. Dalam keadaan ini, zat terapeutik dapat dengan mudah dimasukkan ke dalam kendaraan dan diformulasikan sebagai larutan oral.
- 2) Kelarutan dalam air dari zat terapeutik sedang pada pH yang dipilih dari formulasi, yaitu kelarutan dalam air kurang dari konsentrasi zat terapeutik yang diminta. Dalam keadaan ini, kelarutan zat terapeutik dalam formulasi harus ditingkatkan dengan menggunakan pelarut tambahan dan metode terkait.
- 3) Kelarutan zat terapeutik dalam air rendah pada pH formulasi yang dipilih. Perbedaan antara kelarutan agen terapeutik dalam air dan konsentrasi yang dibutuhkan terlalu besar untuk dijumpai dengan penggunaan kosolven dan metode terkait atau konsentrasi kosolven atau surfaktan dalam formulasi yang dilarutkan dapat bersifat toksik bila diberikan secara oral. Oleh karena itu, obat dapat diformulasikan sebagai bentuk sediaan alternatif, misalnya suspensi.

Faktor-faktor yang mempengaruhi kelarutan agen terapeutik

Terdapat beberapa hubungan empiris antara sifat fisikokimia dan kelarutan zat terapeutik yang memengaruhi strategi formulasi, yaitu sebagai berikut:

- 1) Kelarutan dari serangkaian agen terapeutik yang terkait secara kimiawi berbanding terbalik dengan titik lelehnya. Oleh karena itu, ketika titik leleh zat terapeutik meningkat, kelarutannya diharapkan menurun.
- 2) Kelarutan zat terapeutik secara langsung dipengaruhi oleh jenis gugus substituen kimia dan posisi substituen. Kelarutan zat terapeutik yang mengandung gugus hidrofilik (misalnya OH, COO, ion amonium) akan lebih besar daripada zat terapeutik yang mengandung gugus substituen lipofilik, misalnya gugus metil, etil, etoksi, atau klor.

- 3) Kelarutan agen terapeutik yang berupa asam atau basa (mewakili sebagian besar zat obat) bergantung pada pH. Kelarutan asam dan basa meningkat seiring dengan meningkatnya derajat ionisasi. Secara sederhana, kelarutan senyawa asam meningkat ketika pH larutan dinaikkan (di atas pKa) dan kelarutan senyawa basa meningkat ketika pH diturunkan di bawah pKa.

Metode formulasi untuk meningkatkan/mengoptimalkan kelarutan agen terapeutik

1. Appropriate selection of drug salt
2. Optimisation of the pH of the formulation
3. Use of co-solvents

Co-solvents

- Pelarut tambahan adalah komponen cair yang dimasukkan ke dalam formulasi untuk meningkatkan kelarutan obat yang sulit larut ke tingkat yang dibutuhkan.
- Dalam formulasi larutan farmasi untuk pemberian oral, larutan berair lebih disukai karena kurangnya toksisitas air sebagai bahan pembawa, namun apabila kelarutan agen terapeutik dalam air kurang, penggabungan pelarut bersama dalam formulasi menjadi solusi yang dapat diterima secara farmasi.
- Co solvent yang umum digunakan: gliserol, propilen glikol, etanol, dan poli (etilen glikol).

Eksipien dalam larutan farmasi untuk pemberian oral

- Eksipien dalam formulasi farmasi adalah senyawa yang secara fisiologis tidak aktif yang dimasukkan ke dalam formulasi untuk memfasilitasi pemberian bentuk sediaan, misalnya kemampuan tuang, kelezatan, untuk melindungi formulasi dari masalah terkait stabilitas fisik dan kimiawi dan untuk meningkatkan kelarutan zat terapeutik.
- Larutan farmasi biasanya mengandung berbagai macam eksipien antara lain solvent dan co solvent.

1. Bahan pembawa/pelarut (Solvent) yang paling disukai dan paling umum digunakan dalam larutan untuk pemberian oral adalah Purified Water USP, karena biayanya yang murah dan toksisitasnya yang rendah. Dalam keadaan normal, air keran (minum) tidak boleh digunakan karena kemungkinan ketidaksesuaian bahan kimia dalam formulasi.
2. Pelarut Tambahan (*Co Solvent*)- *Co Solvent* digunakan untuk meningkatkan kelarutan agen terapeutik dalam formulasi.

Purified Water USP:

- Dibuat dengan distilasi, metode pertukaran ion atau dengan osmosis balik.
- Residu padat (diperoleh setelah penguapan) kurang dari 1 mg per 100 ml sampel yang diuapkan.
- Tidak boleh digunakan untuk persiapan formulasi parenteral.
- Dalam hal formulasi parenteral, water for injection harus digunakan.

A. Stabilitas obat sediaan larutan dengan pelarut tunggal dan campuran

Ada tiga jenis formulasi larutan yang diberikan secara oral:

1. larutan oral,
2. sirup oral, dan
3. elixir oral.

Selain itu, formulasi larutan lainnya digunakan untuk efek lokal, misalnya obat kumur/gargle dan enema.

1. Larutan Oral/Oral solutions

- Larutan oral diberikan masuk ke saluran cerna untuk memberikan penyerapan sistemik dari agen terapeutik. Karena ketahanan lingkungan saluran cerna, larutan oral dapat diformulasikan pada rentang pH yang luas. pH larutan oral yang biasa adalah sekitar 7,0.
- Masalah Larutan oral terkait kelarutan atau stabilitas agen terapeutik,

Eksipien yang digunakan dalam formulasi larutan oral:

- 1) buffers (e.g. citrate, phosphate)
- 2) preservatives (e.g. parabens, benzoic acid, sorbic acid)
- 3) antioxidants (water-soluble antioxidants are used, e.g. sodium metabisulphite 0.01–1.0% w/w)
- 4) flavours and colours (the colour should be selected to complement the flavour of the formulation)
- 5) viscosity-modifying agents (to affect the pourability of the formulation. For this purpose hydrophilic polymers are used, e.g. sodium alginate, hydroxyethylcellulose).

2. Oral syrups

- Sirup adalah larutan gula atau pengganti gula yang sangat pekat dan encer yang mengandung zat perasa, misalnya sirup ceri, sirup kakao, sirup jeruk, sirup raspberry.
- Sirup tanpa perisa juga tersedia yang terdiri dari larutan air yang mengandung 85% sukrosa.
- Agen terapeutik dapat langsung dimasukkan ke dalam sistem (penting untuk memastikan bahwa agen terapeutik larut dalam basis sirup) atau dapat ditambahkan saat sirup sedang disiapkan.

- Pemilihan bahan pembawa sirup harus dilakukan dengan mempertimbangkan sifat fisikokimia dari agen terapeutik. Sebagai contoh, sirup ceri dan sirup jeruk bersifat asam dan oleh karena itu kelarutan zat terapeutik asam atau beberapa zat terapeutik zwitterionik diturunkan dan mengakibatkan pengendapan zat obat.
- Hal tsb di atas menyebabkan stabilitas fisik sediaan akan terganggu dan masa simpan produk akan terlampaui.
- Penggunaan sirup asam juga dapat menyebabkan berkurangnya stabilitas kimiawi untuk zat terapeutik yang labil terhadap asam.

Komponen utama sirup adalah sebagai berikut:

- a. Purified water
- b. Gula (sukrosa) atau pengganti gula (pemanis buatan). Sirup terdiri dari sukrosa (biasanya antara 60 dan 80%) dan air yang dimurnikan. Karena rasa manis yang melekat dan viskositas yang cukup tinggi, penambahan zat pemanis dan zat pengubah viskositas tidak diperlukan. Selain itu, konsentrasi sukrosa yang tinggi dan tidak tersedianya air (disebut aktivitas air yang rendah) memastikan bahwa penambahan bahan pengawet tidak diperlukan. Ketika konsentrasi sukrosa berkurang dari batas atas (misalnya melalui pengenceran), penambahan pengawet mungkin diperlukan.
- c. Preservatives
- d. Flavours.
- e. Colours

3. Oral elixirs

- Elixir adalah larutan hidroalkohol jernih yang diformulasikan untuk penggunaan oral.
- Konsentrasi alkohol yang diperlukan dalam elixir adalah unik untuk setiap formulasi dan cukup untuk memastikan bahwa semua komponen lain dalam formulasi tetap berada dalam larutan. Pelarut poliol lainnya dapat dimasukkan ke dalam formulasi.
- Kehadiran alkohol dalam elixir menimbulkan masalah yang mungkin terjadi pada formulasi pediatrik dan bagi orang dewasa yang ingin menghindari alkohol.

Komponen-komponen umum elixir adalah sebagai berikut:

- a. Purified water.
- b. Alkohol digunakan sebagai co solvent untuk memastikan kelarutan semua bahan. Konsentrasi alkohol bervariasi tergantung pada formulasinya. Umumnya konsentrasi alkohol lebih besar dari 10% v/v; namun, dalam beberapa sediaan, konsentrasi alkohol mungkin lebih besar dari 40% v/v.

- c. Co-solvent poliol. Co-solvent poliol contohnya: propilen glikol, gliserol, dapat digunakan dalam elixir farmasi untuk meningkatkan kelarutan agen terapeutik dan eksipien terkait. Penyertaan bahan-bahan tsb memungkinkan pengurangan konsentrasi alkohol. Konsentrasi pelarut tambahan yang digunakan tergantung pada konsentrasi alkohol yang ada, jenis pelarut tambahan yang digunakan, dan kelarutan bahan-bahan lain dalam campuran alkohol/pelarut tambahan.
- d. Sweetening agents.
- e. Flavours and colours.

Note:

- Pengawet tidak diperlukan dalam elixir yang mengandung lebih dari 12% v/v alkohol, karena sifat antimikroba dari pelarut tambahan ini.
- Karena sifat mudah menguap dari beberapa komponen elixir sehingga harus dikemas dalam wadah yang rapat dan tidak disimpan pada suhu tinggi.
- Penambahan bahan peningkat viskositas, misalnya polimer hidrofilik, mungkin diperlukan untuk mengoptimalkan sifat reologi elixir.

Table 1.2 Theophylline Elixir

Theophylline (therapeutic agent)	0.53% w/v
Citric acid (pH regulation)	1.0% w/v
Liquid glucose (sweetening agent)	4.4% w/v
Syrup (sweetening agent)	13.2% v/v
Saccharin sodium (sweetening agent)	0.5% w/v
Glycerin (co-solvent)	5.0% v/v
Sorbitol solution (co-solvent)	32.4% v/v
Alcohol	20% v/v
Lemon oil (flavour)	0.01% w/v
FDC yellow no. 5 (colour)	0.01% w/v
Purified water	ad 100%

Instability Pada Larutan

1. Degradasi Kimia:
 - a. Fotolisis
 - b. Oksidasi
 - c. Solvolysys (Obat terdegradasi dalam pelarut, biasanya pelarut air, namun bisa dengan adanya kehadiran co-solvent. Solvolysys biasanya pada Senyawa karbonil yang labil seperti laktam, ester dan laktone)
 - d. Dehidrasi
 - e. Rasemisasi
 - f. Leaches

2. Degradasi Fisika:

- a. Polimorfisme
- b. Vaporization
- c. Adsorpsi

3. Degradasi Biologi/Mikroba:

- a. Tumbuhnya jamur
- b. Pertumbuhan bakteri

B. Faktor yang berpengaruh pada stabilitas obat larutan

1. pH
2. Solvent
3. Kelarutan
4. Bahan aditif/eksipien: buffer, surfaktan, agen pengkomplek, antioksidan & chelating agent,
5. Cahaya & Kelembaban
6. Lingkungan
7. Kemasan

C. Uji stabilitas obat sediaan larutan

- Pengujian stres memberikan cara yang cepat dan andal untuk membandingkan formulasi yang berbeda dan menyaring kandidat yang tidak stabil secara fisik.
- Pengujian stres juga dapat digunakan selama tahap-tahap selanjutnya dalam proses pengembangan untuk memberikan penilaian awal terhadap dampak dari perubahan pemrosesan (misalnya, peningkatan skala, laju pemanasan/pendinginan, kecepatan pencampuran, laju geser, perubahan bahan, perubahan konsentrasi bahan).

	o/w emulsion (creams, lotions)	w/o emulsions (creams, lotions, pastes)	Ointments	Aqueous gels	Anhydrous gels	Liquids (solutions, suspensions)	Aerosols
Temperature	X	X	X	X	X	X	X
pH	X	X		X		X	
Conductivity	X	X		X			
Viscosity	X	X	X	X	X	X	X
Rheology	X	X	X	X	X	Suspensions—creep and yield	
Microscopy	X	X	X	X	X	X	X
Particle size analysis	X	X	X	X	X	X	X
Specific gravity (density)	X	X	X	X	X	X	
Photostability	X	X	X	X	X	X	
Centrifugation	X	X	X	X	X	X	
Wick test	X	X	X	X	X		
Mixing sweep test	X	X	X	X	X		
Internal can pressure							X

Stress Conditions Solution

1. Temperature

- Meningkatkan suhu penyimpanan memiliki efek mengurangi viskositas formulasi. Hal ini dapat mempercepat migrasi partikel dan tetesan yang menyebabkan sedimentasi atau pemisahan fase. Suhu yang umum digunakan adalah 40 dan 50 °C.
- Meningkatkan suhu penyimpanan juga dapat mempercepat reaksi kimia. Sebagai patokan, kenaikan suhu 10 °C menyebabkan laju reaksi menjadi dua kali lipat.

2. pH

- Ukur pH formulasi pada setiap titik waktu. Catat dan buat grafik pH pada setiap kondisi penyimpanan untuk mengidentifikasi tren.
- Catatan: pH hanya dapat diukur secara realistis untuk sistem berair. pengukuran pH bergantung pada suhu

3. Viskositas

- Pengukuran sensitif terhadap fluktuasi suhu, terperangkapnya udara dalam sampel, penyaluran, dan agregasi partikel atau tetesan minyak dalam emulsi atau suspensi
- Pengukuran viskositas hanya dapat dibandingkan ketika menggunakan instrumen, spindle/geometri pengukuran, dan kecepatan yang sama
- Bertujuan untuk pembacaan awal yang kira-kira 50% dari rentang pengukuran dengan menggunakan spindle/geometri pengukuran dan kecepatan. Gunakan juga pengaturan kecepatan berikutnya di atas dan di bawah yang dipilih, sehingga diperoleh tiga pembacaan yang berbeda. Evaluasi dari tiga set pembacaan akan membantu mengidentifikasi setiap persiapan sampel atau perbedaan kesalahan eksperimental dibandingkan dengan perubahan formulasi yang sebenarnya - Penetrometer digunakan untuk produk yang sangat tebal hingga padat (mengukur kekerasan sampel)

4. Mikroskopi

- Catat ukuran partikel/ukuran tetesan minyak, bentuk/morfologi kristal, keberadaan kristal/bahan partikulat, dan pantau setiap perubahan seiring berjalannya waktu
- Hot stage dapat digunakan untuk mengevaluasi titik leleh bahan partikulat. Bandingkan dengan titik leleh bahan

5. Analisis ukuran partikel

- Memberikan % populasi partikel yang berada dalam rentang ukuran tertentu
- Data juga memberikan ukuran partikel rata-rata, dan data grafis dapat digunakan untuk menentukan apakah partikel berada dalam satu atau beberapa distribusi
- Data pemantauan dari waktu ke waktu memberikan informasi yang berkaitan dengan pertumbuhan kristal dalam formulasi
- Jenis data ini juga dapat digunakan untuk membandingkan perbedaan dalam pemrosesan (misalnya, tetesan minyak atau ukuran kristal vs. Pisau mixer yang berbeda)

6. Berat jenis (densitas)

- Piknometer: digunakan untuk cairan non-Newtonian (semipadat, krim, losion, dll.)
- Densitometer: digunakan untuk cairan Newtonian (cairan)
- Dapat digunakan untuk menilai efek yang disebabkan oleh proses produksi yang berbeda (mis., masuknya udara dapat menimbulkan ketidakstabilan oksidatif)

7. Fotostabilitas

- Dua sumber cahaya untuk pengujian fotostabilitas ditentukan dalam panduan ICH Q1B untuk pengujian fotostabilitas zat dan produk obat baru.
- Dokumen panduan untuk pengujian fotostabilitas ini menetapkan persyaratan untuk waktu pemaparan. Studi konfirmasi mengharuskan sampel terpapar cahaya yang memberikan penerangan keseluruhan 1,2 juta lux jam dan energi ultraviolet dekat terintegrasi tidak kurang dari 200W h per meter persegi.
- Pengujian fotostabilitas biasanya dilakukan pada suhu 25 ° C
- Digunakan untuk mempercepat kemungkinan ketidakstabilan/interaksi kimiawi

Kuliah Stabilitas Obat-Pertemuan XI

Stabilitas Obat Dalam Sediaan Suspensi

Dosen: apt. Maria Nathalia Intan Istianti

Pendahuluan

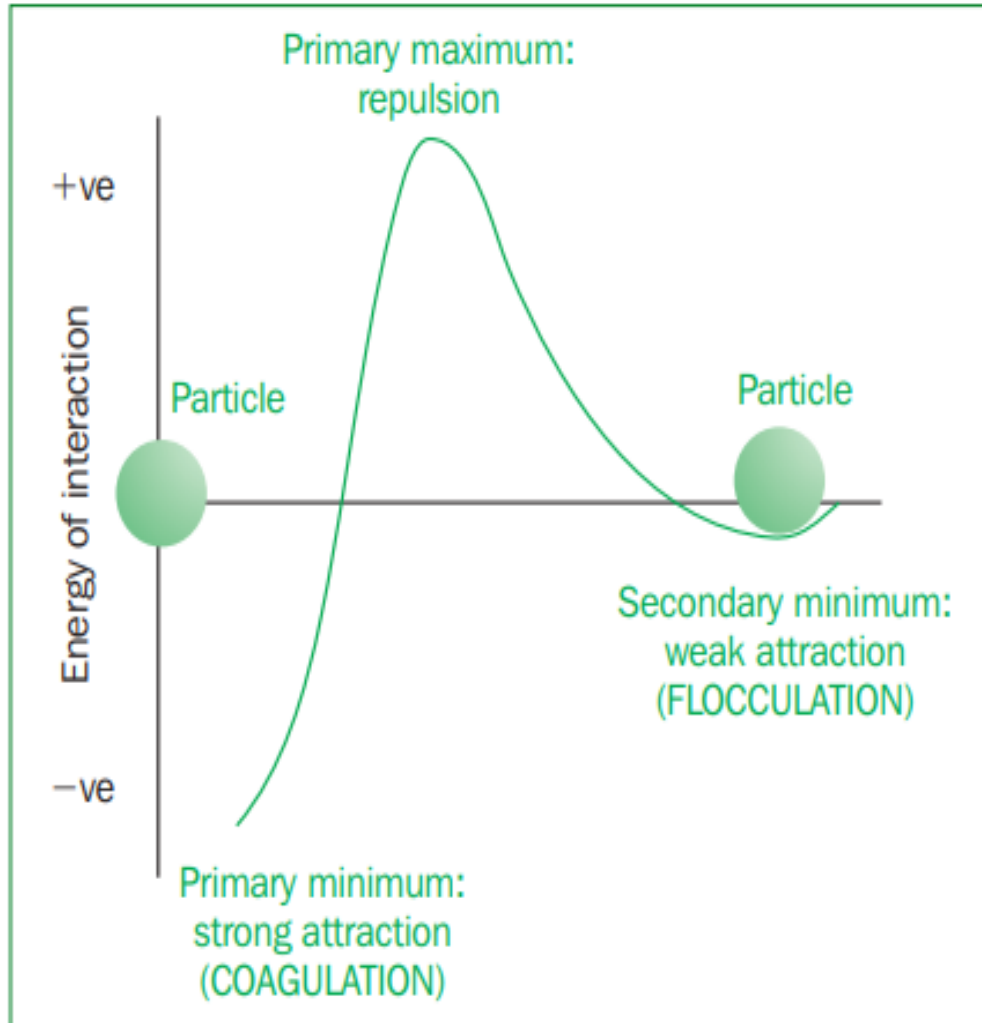
- Suspensi farmasi adalah sistem dispersi di mana agen terapeutik terdispersi dalam fase eksternal (vehicle).
- kelarutan agen terapeutik di dalam kendaraan rendah.
- Diameter fase terdispersi dapat berkisar dari sekitar 0,5 hingga 100 μm .
- Dalam dispersi farmasi (suspensi), fase internal (obat) akan terpisah pada saat penyimpanan.
- Suspensi farmasi dianggap stabil jika, setelah agitasi (pengocokan), partikel obat terdispersi secara homogen untuk waktu yang cukup untuk memastikan bahwa dosis yang akurat dikeluarkan untuk diberikan kepada pasien.

Karakteristik suspensi farmasi yang dapat diterima:

- 1) laju sedimentasi yang rendah
- 2) fase terdispersi mudah tersebar kembali dengan pengocokan yang lembut
- 3) sifat aliran suspensi harus memungkinkan formulasi untuk dikeluarkan dengan mudah dari wadahnya.
- 4) secara estetika menarik.

- Suspensi farmasi secara fisik tidak stabil; ketidakstabilan terlihat dari keberadaan gumpalan padat dan ketidakmampuan untuk mencairkan agen terapeutik. Hal ini menyebabkan masalah terkait pemberian dosis agen terapeutik dengan tepat.

Typical DLVO plot



1. Minimum primer. wilayah dengan daya tarik tinggi antar partikel. Partikel yang berinteraksi pada jarak yang sesuai dengan minimum primer akan menggumpal secara permanen dan formulasi yang dihasilkan akan menjadi tidak stabil secara fisik.

2. Maksimum primer. Wilayah ini bertanggung jawab atas tolakan antar partikel, yang besarnya dikontrol oleh potensial zeta pada bidang geser partikel. Wilayah ini mencegah partikel berinteraksi pada jarak dekat (minimum primer). Besarnya maksimum primer dipengaruhi oleh keberadaan dan konsentrasi elektrolit. Seperti yang sudah dijelaskan sebelumnya, peningkatan konsentrasi elektrolit akan mengurangi ketebalan lapisan ganda, sehingga mengurangi potensial zeta. Hal ini menyebabkan pengurangan besarnya maksimum primer dan meningkatkan besarnya maksimum sekunder. Efek ini juga teramati setelah penambahan zat aktif permukaan ionik.

3. Minimum sekunder. Wilayah di mana gaya tarik-menarik mendominasi; namun, besarnya gaya tarik-menarik tersebut lebih kecil daripada yang ada di minimum primer. Partikel yang berada pada minimum sekunder disebut flokulan, proses ini disebut flokulasi. Interaksi ini meningkatkan stabilitas fisik suspensi dengan mencegah pendekatan yang mendekati minimum primer. Lebih lanjut, interaksi antara partikel-partikel tersebut dapat diputus sementara dengan pengocokan, sehingga memungkinkan dosis yang akurat. Proses di mana partikel direkayasa untuk berada di minimum sekunder disebut sebagai flokulasi terkontrol.

Stability of suspensions

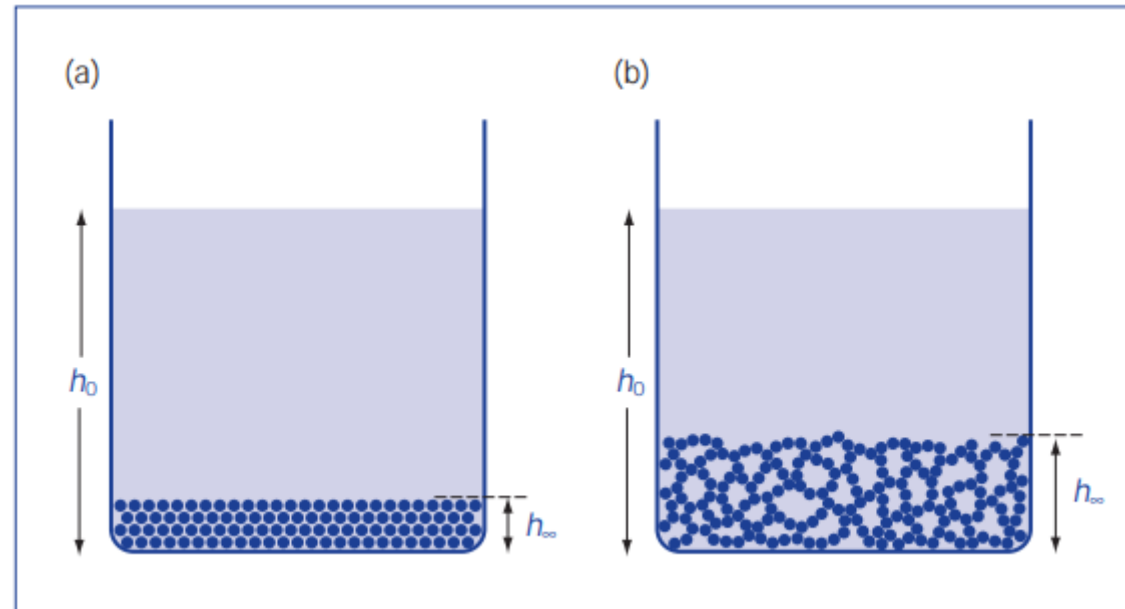
1. Dalam sistem terdeflokulasi partikel-partikel tidak terkait (partikel terpisah)
 - tekanan pada partikel individu menyebabkan pengemasan tertutup partikel-partikel di bagian bawah wadah sehingga hambatan energi sekunder dapat diatasi dan partikel-partikel dipaksa bersama pada plot DLVO primer minimum dan menjadi terikat secara permanen untuk membentuk cake.

2. Penggumpalan (caking) suspensi biasanya dicegah dengan memasukkan zat flokulan dalam formulasi.

➤ caking tidak dapat dihilangkan dengan pengurangan ukuran partikel atau dengan meningkatkan viskositas fase kontinu

3. Pada sistem flokulasi (di mana hambatan repulsif (tolak menolak) telah berkurang), partikel-partikel membentuk struktur yang terikat secara longgar (flok atau flokulasi) pada bagian minimum sekunder plot DLVO. Oleh karena itu, partikel-partikel tersebut mengendap sebagai gumpalan dan bukan sebagai partikel individual (Pada Gambar slide selanjutnya).
- Karena susunan acak dari partikel-partikel dalam flok, sedimen tidak padat dan tidak mudah terjadi pengendapan. Namun pembersihan supernatan terlalu cepat untuk formulasi farmasi yang dapat diterima.

Sedimentation of (a) deflocculated and (b) flocculated suspensions.



- Supernatan adalah substansi hasil sentrifugasi yang memiliki bobot jenis yang lebih rendah. Posisi dari substansi ini berada pada lapisan atas dan warnanya lebih jernih. Sementara butir adalah substansi hasil sentrifugasi yang memiliki bobot jenis yang lebih tinggi.

4. Tujuan dalam formulasi suspensi adalah untuk mencapai flokulasi parsial atau terkendali.

Faktor yang berpengaruh terhadap Stabilitas suspensi farmasi

1. Sifat fisik dari agen terapeutik

a. Particle size

➤ Menurut hukum Stokes, laju sedimentasi berbanding lurus dengan kuadrat diameter rata-rata partikel, sehingga ketika ukuran partikel rata-rata partikel tersuspensi meningkat, ada efek dramatis pada laju sedimentasi yang dihasilkan, yaitu meningkatkan diameter partikel dua kali lipat menghasilkan peningkatan empat kali lipat dalam laju sedimentasi. Untuk mengoptimalkan stabilitas formulasi, ukuran partikel harus diminimalkan. Hal ini dapat dilakukan dengan metode kimiawi (pengendapan terkendali) atau fisik (misalnya penggilingan). Perlu diingat bahwa energi yang dibutuhkan untuk mengurangi diameter partikel rata-rata menjadi kurang dari 10 μm adalah

b. Wetting properties of the therapeutic agent

- Partikel obat yang tidak larut bersifat hidrofobik dan tidak mudah dibasahi (vehicle tidak mudah membentuk lapisan di sekitar partikel obat yang tersuspensi).
- Untuk membasahi sepenuhnya dengan vehicle berair, sudut kontak (θ), yaitu sudut di mana antarmuka cairan/uap bertemu dengan permukaan padatan harus rendah. Dalam praktiknya, hal ini dicapai dengan penggabungan zat aktif permukaan ke dalam formulasi.

- Penting untuk memastikan agen terapeutik yang tidak larut dibasahi secara memadai, karena ini akan memastikan bahwa partikel didistribusikan secara homogen dalam formulasi dan dengan demikian memungkinkan dosis obat yang tepat untuk dihilangkan ketika diperlukan oleh pasien.
- Partikel obat, jika dibasahi dengan buruk, akan cenderung beragregasi secara spontan dalam upaya untuk menstabilkan sistem secara termodinamika (yaitu menurunkan energi bebas Gibb), sehingga mengakibatkan masalah terkait stabilitas fisik formulasi.

2. Excipients used in the formulation of suspensions

a. Vehicle

- Selain air yang dimurnikan, bahan pembawa mungkin mengandung buffer untuk mengontrol pH formulasi. Asam sitrat/natrium sitrat biasanya digunakan sebagai sistem penyangga untuk formulasi suspensi oral.

b. Addition of electrolytes

➤ Elektrolit dapat digunakan untuk mengontrol flokulasi dengan mengurangi potensial zeta dan karenanya tolakan listrik yang ada di antara partikel. Dengan demikian, besarnya minimum sekunder meningkat, sehingga memfasilitasi interaksi partikel pada jarak yang ditentukan. Buffer adalah elektrolit dan dapat digunakan untuk tujuan ini; namun, garam lain juga dapat digunakan.

c. Surface-active agents

1) Effect of wetting

- Surfaktan mengurangi sudut kontak partikel yang tidak larut, memungkinkan pembasahan yang lebih besar oleh bahan pembawa sehingga membantu homogenitas produk dan mengurangi agregasi.

2) Effect on flocculation

- Bahan aktif permukaan, baik ionik maupun non-ionik, dapat berinteraksi dengan partikel tersuspensi sehingga dapat mempengaruhi besarnya potensial zeta. Hal ini dapat menyebabkan penurunan maksimum primer dan peningkatan ukuran maksimum sekunder, sehingga memfasilitasi flokulasi. Konsentrasi surfaktan yang tepat yang diperlukan untuk menstabilkan suspensi

- Untuk suspensi oral, surfaktan non-ionik lebih disukai (contoh: ester sorbitan asam lemak polioksietilena, ester sorbitan, atau lesitin).
- Toksisitas yang lebih besar dari surfaktan ionik menghalangi penggunaannya dalam formulasi suspensi oral.
- Konsentrasi surfaktan yang diperlukan untuk menstabilkan suspensi farmasi tergantung pada sifat fisik partikel yang terdispersi (misalnya potensial zeta), konsentrasi kurang dari 0,5% b/v umumnya digunakan dalam formulasi suspensi oral.

d. Hydrophilic polymers: Polimer hidrofilik biasanya digunakan untuk meningkatkan stabilitas fisik dan mempengaruhi sifat aliran suspensi oral.

1) Effects on the physical stability of suspensions

➤ kemampuan polimer hidrofilik untuk menstabilkan suspensi secara secara stearik bergantung:

a) konsentrasi polimer: Konsentrasi polimer memengaruhi densitas lapisan polimer yang teradsorpsi pada permukaan partikel. Umumnya flokulasi terjadi pada jarak yang kira-kira dua kali ketebalan lapisan polimer yang teradsorpsi

b. jenis polimer.

- i. struktur kimia polimer akan memengaruhi sifat adsorpsi pada permukaan partikel obat sehingga memengaruhi ketebalan dan integritas lapisan yang teradsorpsi.
- ii. interaksi antara gugus tertentu pada rantai polimer yang berdekatan bertanggung jawab atas steric stabilisation, maka sifat gugus yang berinteraksi pada setiap rantai menjadi penting. Kemampuan untuk berinteraksi ini dapat secara efektif mempertahankan partikel berlapis polimer pada jarak tertentu, sehingga menghasilkan flokulan yang terstruktur.

2) Effect on the rheological properties of oral suspension

➤ meningkatkan konsentrasi polimer hidrofilik di dalam bahan pembawa berair akan mengubah viskositas sistem. Pada konsentrasi polimer yang sangat rendah (biasanya 0,01% untuk polimer bercabang), bahan pembawa berair akan berperilaku sebagai sistem Newtonian, di mana tegangan geser dan laju gesernya sebanding. Namun pada konsentrasi polimer yang lebih tinggi, biasanya yang digunakan dalam suspensi oral, sifat alirannya adalah pseudoplastik (penipisan geser).

e. Preservatives

- Suspensi oral tidak steril.
- Suspensi oral adalah formulasi multidosis sehingga diperlukan penghambat pertumbuhan/penghapusan bakteri dan jamur yang kurang pathogen

f. Sweetening agents/flavours

- memberikan sifat estetika yang diperlukan

g. Antioxidants

- Diperlukan dalam suspensi farmasi guna meningkatkan stabilitas kimiawi agen terapeutik yang mudah terdegradasi oleh oksidasi.

C. Uji stabilitas obat sediaan suspensi

1. Uji Organoleptik
2. Volume Sedimentasi
3. Ukuran Partikel
4. Uji Rheologi
5. Redispersibilitas
6. pH
7. Uji Mikrobiologi
8. Uji Stabilitas Kimia

	o/w emulsion (creams, lotions)	w/o emulsions (creams, lotions, pastes)	Ointments	Aqueous gels	Anhydrous gels	Liquids (solutions, suspensions)	Aerosols
Temperature	X	X	X	X	X	X	X
pH	X	X		X		X	
Conductivity	X	X		X			
Viscosity	X	X	X	X	X	X	X
Rheology	X	X	X	X	X	Suspensions—creep and yield	
Microscopy	X	X	X	X	X	X	X
Particle size analysis	X	X	X	X	X	X	X
Specific gravity (density)	X	X	X	X	X	X	
Photostability	X	X	X	X	X	X	
Centrifugation	X	X	X	X	X	X	
Wick test	X	X	X	X	X		
Mixing sweep test	X	X	X	X	X		
Internal can pressure							X

MK Stabilitas Obat-Pertemuan VII

Cara Memprediksi Stabilitas Obat Dengan ASAP
(Accelerated Stability Assessment Program)

Dosen: apt. Maria Nathalia Intan Istianti, M.Farm.

Pendahuluan

- Stabilitas Sediaan Obat merupakan kemampuan suatu produk farmasi untuk mempertahankan sifat kimia, fisika, mikrobiologi, dan biofarmasi dalam batas-batas tertentu selama masa simpannya.
- Uji stabilitas merupakan serangkaian pengujian yang dirancang untuk memperoleh informasi mengenai stabilitas produk farmasi guna menentukan masa simpan dan periode penggunaannya dalam kondisi pengemasan dan penyimpanan tertentu.

- Stabilitas produk sediaan farmasi dipengaruhi oleh:

1. faktor lingkungan:

✓ suhu lingkungan,

✓ kelembaban, dan

✓ cahaya

2. faktor terkait produk:

- ✓ sifat kimia dan fisika zat aktif
- ✓ sifat kimia dan fisika eksipien farmasi
- ✓ bentuk sediaan dan komposisinya
- ✓ proses pembuatan
- ✓ sifat sistem penutupan wadah, dan
- ✓ sifat bahan pengemas.

A. *Accelerated Stability Assessment Programme (ASAP)*

- *Accelerated Stability Assessment Programme (ASAP)* adalah pendekatan yang didasarkan pada persamaan Arrhenius di mana degradasi meningkat seiring dengan suhu dan dengan menggunakan bejana pengujian yang sesuai dan analisis statistik, dimungkinkan untuk memproyeksikan laju degradasi pada suhu rendah dari data yang dihasilkan dalam kondisi yang dipercepat atau kondisi dengan tekanan.

➤ *Accelerated Stability Testing* adalah uji yang dirancang untuk meningkatkan laju degradasi kimiawi dan perubahan fisik obat dengan menggunakan kondisi penyimpanan yang berlebihan sebagai bagian dari program pengujian stabilitas formal.

- Peraturan mengharuskan studi jangka panjang atau studi waktu nyata masih tetap diperlukan.
- Data yang diperoleh selain yang berasal dari uji stabilitas real-time digunakan untuk menilai:
 - efek kimiawi jangka panjang dalam kondisi yang tidak dipercepat dan untuk mengevaluasi dampak perjalanan jangka pendek di luar kondisi penyimpanan label, seperti yang mungkin terjadi selama pengiriman. Hasil studi pengujian yang dipercepat tidak selalu dapat memprediksi perubahan fisik

Gambaran ASAP

- Alat pemodelan yang digunakan dalam pengembangan produk yang meningkatkan pemahaman degradasi produk
- Ditunjukkan dalam literatur untuk memberikan prediksi yang kredibel untuk umur simpan/perkiraan kedaluwarsa produk
- Lebih cepat dari studi stabilitas dan skrining kemasan konvensional
- Cakupan: Produk obat padat molekul kecil, API, excipien

➤ ASAP membantu dalam merancang implementasi SAP dengan cara yang seefektif dan seefisien mungkin >>> Dengan cara ASAP dapat memastikan bahwa waktu, kualitas, orang, dan sumber daya lainnya dimanfaatkan secara optimal.

Lima elemen ASAP

- 1) konsep isokonversi untuk mengimbangi kompleksitas kinetika kondisi padat;
- 2) persamaan Arrhenius yang dikoreksi kelembapan yang secara eksplisit memperhitungkan efek kelembapan relatif (RH) pada laju reaksi dalam kondisi padat;
- 3) desain dan analisis statistik untuk memberikan estimasi parameter yang masuk akal dan secara eksplisit menentukan batas kesalahan untuk umur simpan yang diekstrapolasi;
- 4) menggabungkan efek RH terhadap stabilitas dengan perlindungan yang diberikan oleh kemasan untuk menilai umur simpan pada kondisi penyimpanan yang berbeda dan konfigurasi pengemasan; dan
- 5) kemampuan untuk menentukan CQA (*Critical Quality Attributes*) yang berdampak pada stabilitas obat >>>
Sehingga:
 - a) dapat memproduksi produk obat komersial dengan keyakinan bahwa umur simpan akan tetap dapat diterima dari batch ke batch.
 - b) efek dari setiap perubahan pada proses produksi atau bahan yang masuk dapat diantisipasi.>>>> Berdasarkan pemahaman ilmiah seperti itu, pengajuan QbD dapat dilakukan.

- *Quality by Design (QbD)* merupakan suatu pendekatan sistematis untuk pengembangan produk yang dimulai dengan penetapan tujuan serta menekankan pada pemahaman produk, pemahaman proses dan kontrol proses, berdasarkan ilmu pengetahuan dan manajemen risiko mutu.

Pertimbangan dalam Uji ASAP

1. Prediksi stabilitas paling akurat untuk titik isokonversi yang umumnya dipilih sebagai batas yang ditentukan atau diantisipasi oleh pengurai (spesifikasi)
2. Estimasi koefisien bersifat spesifik untuk pengotor yang dimodelkan dan formulasi yang digunakan
 - Estimasi koefisien perlu dihitung untuk setiap pengotor yang diminati
 - Jika formulasi berubah, studi harus diulang dengan formulasi baru untuk memperkirakan koefisien spesifik formulasi
3. Mempertimbangkan mode kegagalan potensial (mis. Perubahan bentuk / fase yang disebabkan oleh lelehan, transisi gelas, pembentukan anhidrat/hidrat)
4. Paradigma ASAP berfokus pada degradasi kimia dan tidak dimaksudkan untuk perubahan fisik seperti pelarutan karena potensi perilaku non-Arrhenius dari sifat-sifat ini

Proses ASAP

- Proses ini melibatkan *short term ageing* (2-4 minggu) pada berbagai kondisi penyimpanan, dengan menggunakan berbagai suhu dan kelembaban (50-80°C dan 10-75% RH).
- Selama pengujian, suhu dan kelembapan secara konstan diukur dan dicatat sehingga kondisi di dalam bejana pengujian yang sebenarnya digunakan untuk analisis statistik.

$$\ln k = \ln A - \frac{E_a}{RT} + B(\text{RH})$$

- k adalah tingkat degradasi (biasanya persen degradasi yang dihasilkan per hari)
- A adalah frekuensi tumbukan Arrhenius
- E_a adalah energi aktivasi untuk reaksi kimia
- R adalah konstanta gas (1,986 cal/(mol K))
- T adalah suhu dalam Kelvin
- B adalah konstanta sensitivitas kelembaban yang secara eksperimental ditemukan bervariasi dari sekitar 0 hingga 0,10

- Persamaan di atas menunjukkan bahwa stabilitas kimia menurun (umur simpan lebih pendek) secara eksponensial dengan peningkatan RH.
- RH dapat memiliki efek yang sangat signifikan terhadap stabilitas kimia tergantung pada B .

B. Material

1. Sediaan Farmasi: API dan Eksipien
2. Sediaan Farmasi dan Kemasan

C. Metode ASAP

1. Merancang protokol khusus produk jika data yang ada tersedia
2. Data yang dihasilkan hanya pada titik awal dan akhir untuk setiap kondisi
3. Dapat menjalankan beberapa inisial untuk mendapatkan perkiraan yang baik dari nilai awal
4. Waktu mulai sampel dapat diatur sedemikian rupa sehingga semuanya berakhir pada waktu yang sama untuk meminimalkan variabilitas pengujian
5. Desain standar tidak memasukkan efek oksigen tetapi ini dapat dipelajari jika relevan

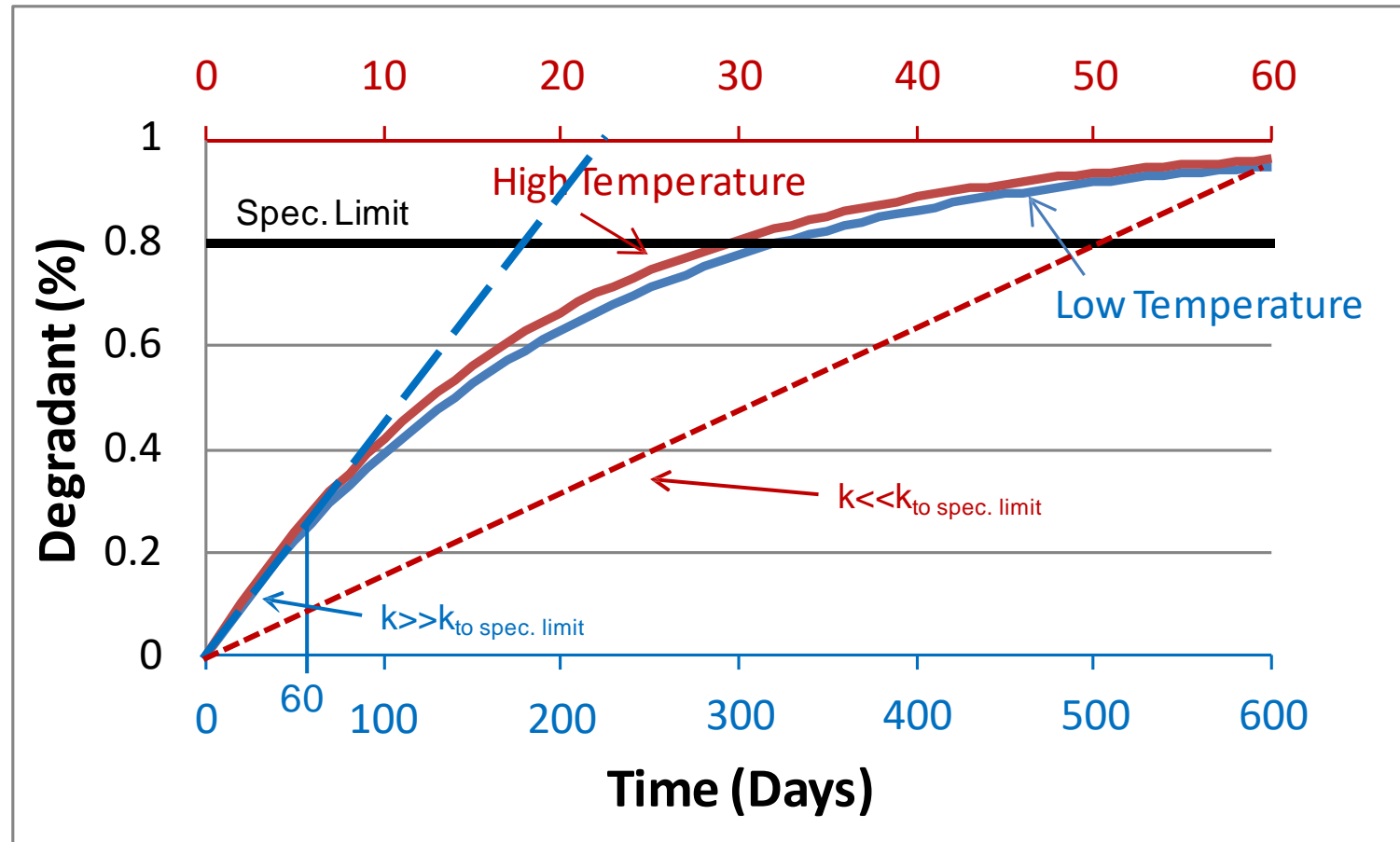
Typical Protocol for Accelerated Screening of Solid Dosage Forms

T (°C)	% RH	Time (days)
50	75	14
60	40	14
70	5	14
70	75	1
80	40	2

General Process Flow:

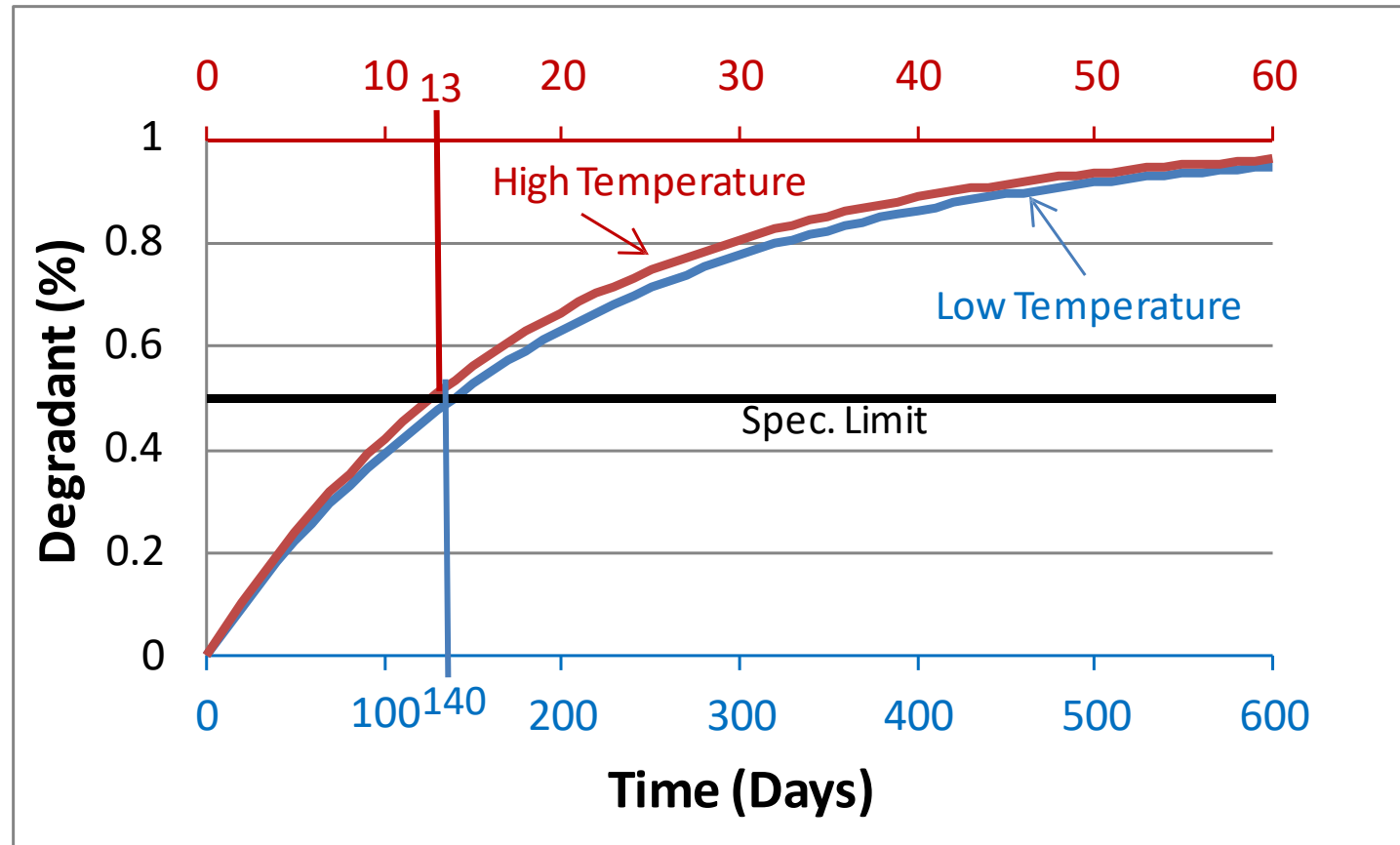
1. Design study, write protocol
2. Obtain and place samples in chambers at target RH at the specified temperature for each condition
3. Pull samples at specified times and hold under defined conditions
4. Assay initial and stressed samples on same run (reduced analytical variability)
5. Enter results into LIMS system and into modeling spreadsheet tool
6. Store spreadsheet in eLN and prepare for data transfer to database
7. Evaluate results to determine whether a follow-up study is needed. If running a follow-up study, use the development tool to identify conditions for follow-up study and repeat steps 1-6
8. Provide coefficients to the package modeling EXCEL spreadsheet for prediction in different package configurations
9. Also provide existing data to compare to the model predictions

Stability at Different Temperatures: Historical Approach



- Historical approach: The time axis is fixed independent of the actual degradant level

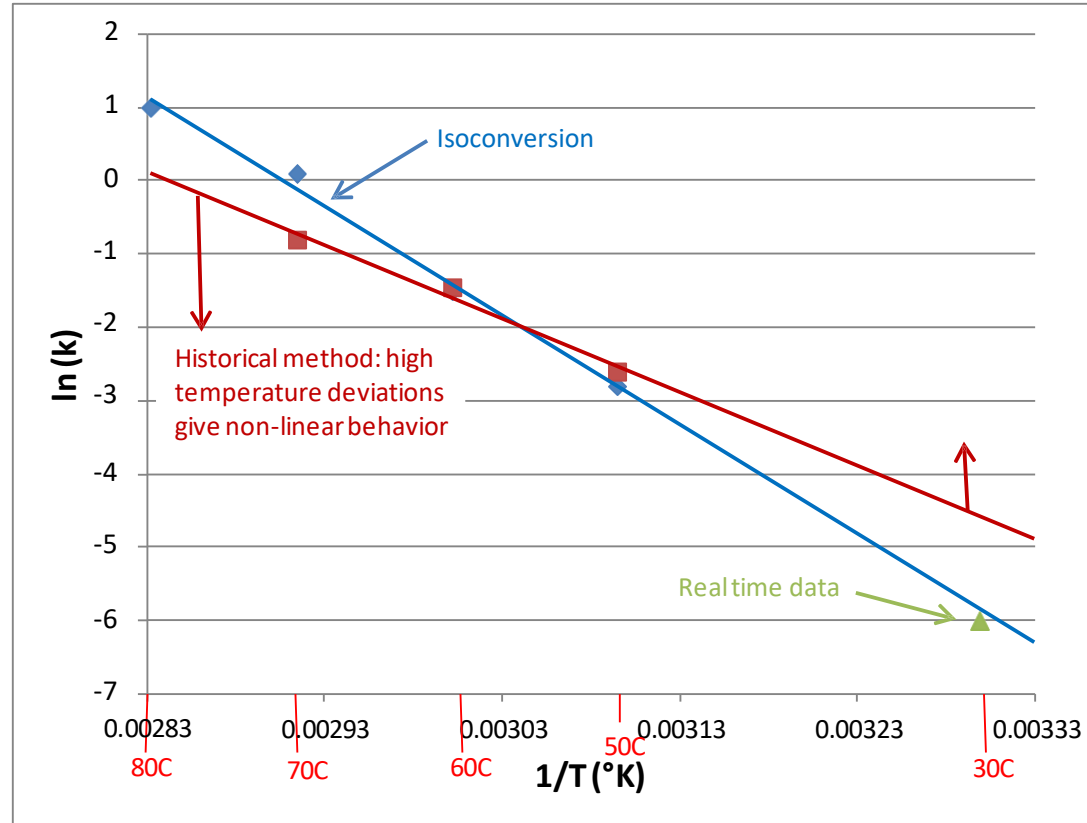
Stability at Different Temperatures: ASAP (Isoconversion) Approach



- ASAP approach: Adjust time to target an amount of degradation equal to the specification limit at each condition

1. ASAP approach: Adjust time to target an amount of degradation equal to the specification limit at each condition
2. Using the historical approach results in a prediction of worse extrapolated lower temperature stability than is actually observed
3. Comparison Historical and Isoconversion Approaches When Reactive Drug Form is Present

Example Comparison Historical and Isoconversion Approaches When Reactive Drug Form is Present



Plot kindly provided by Ken Waterman. Example found in Waterman, K. C. *et. al.* "Improved Protocol and Data Analysis for Accelerated Shelf-Life Estimation of Solid Dosage Forms." *Pharmaceutical Research* 24 (2007) 780-790

Arrhenius Model

$$k = Ae^{-E_a/RT}$$

$$\ln(k) = \frac{-E_a}{R} \times \frac{1}{T} + \ln A = f\left(\frac{1}{T}\right)$$

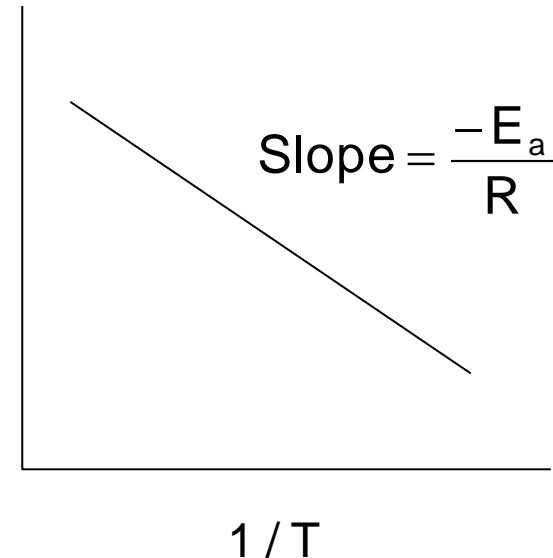
k = Reaction rate, estimated from data for each of the five conditions

E_a = Energy of Activation (kcal mol⁻¹)

R = Gas constant (kcal mol⁻¹ K⁻¹) ln(k)

T = Temperature in °K

A = Pre-exponential Factor



Humidity Corrected Arrhenius Equation

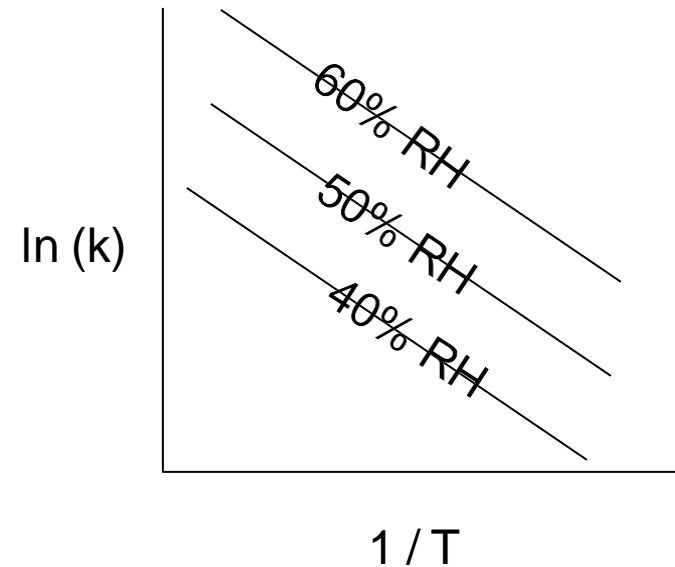
$$\ln(k) = \frac{-E_a}{R} \times \frac{1}{T} + \ln A + B(ERH)$$

activation energy humidity sensitivity factor
 1/(isoconversion time) collision frequency equilibrium relative humidity

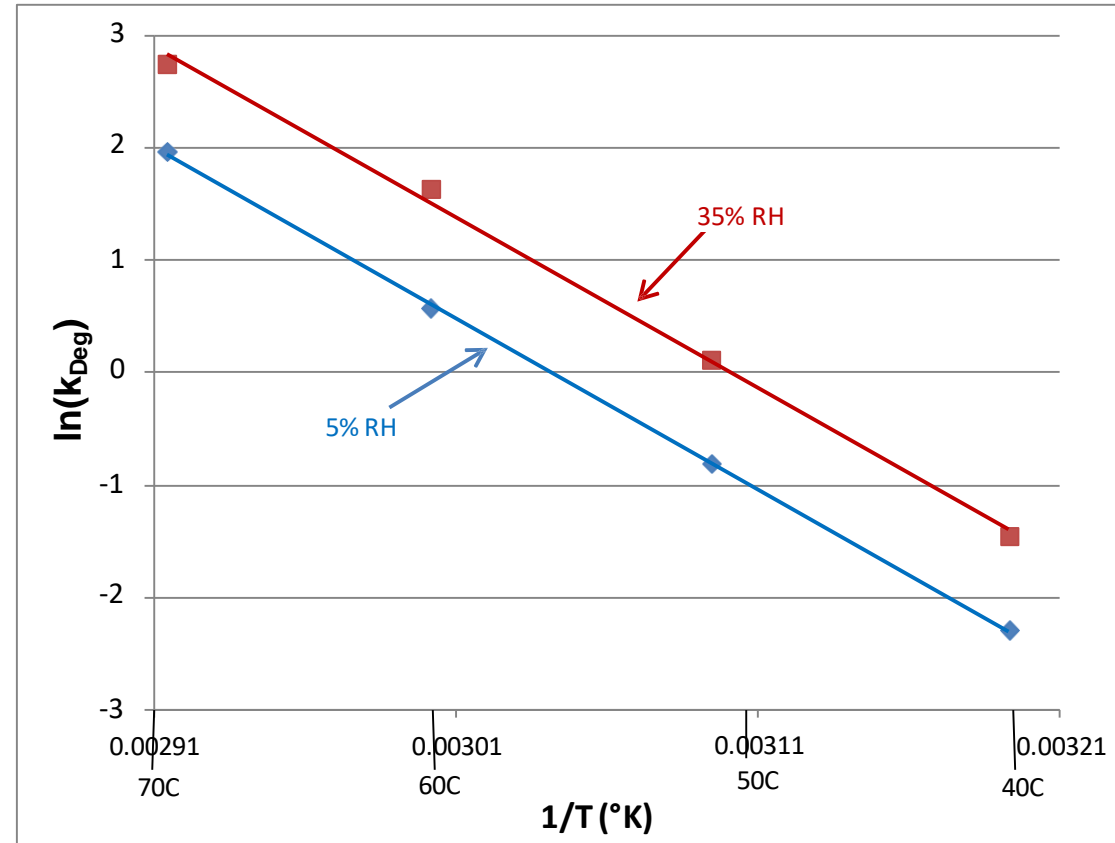
Relative humidity in testing should be less than the critical relative humidity (CRH)

Above CRH, sample dissolves, changing phases – not representative of lower RHs.

(CRH is the humidity above which samples deliquesce)

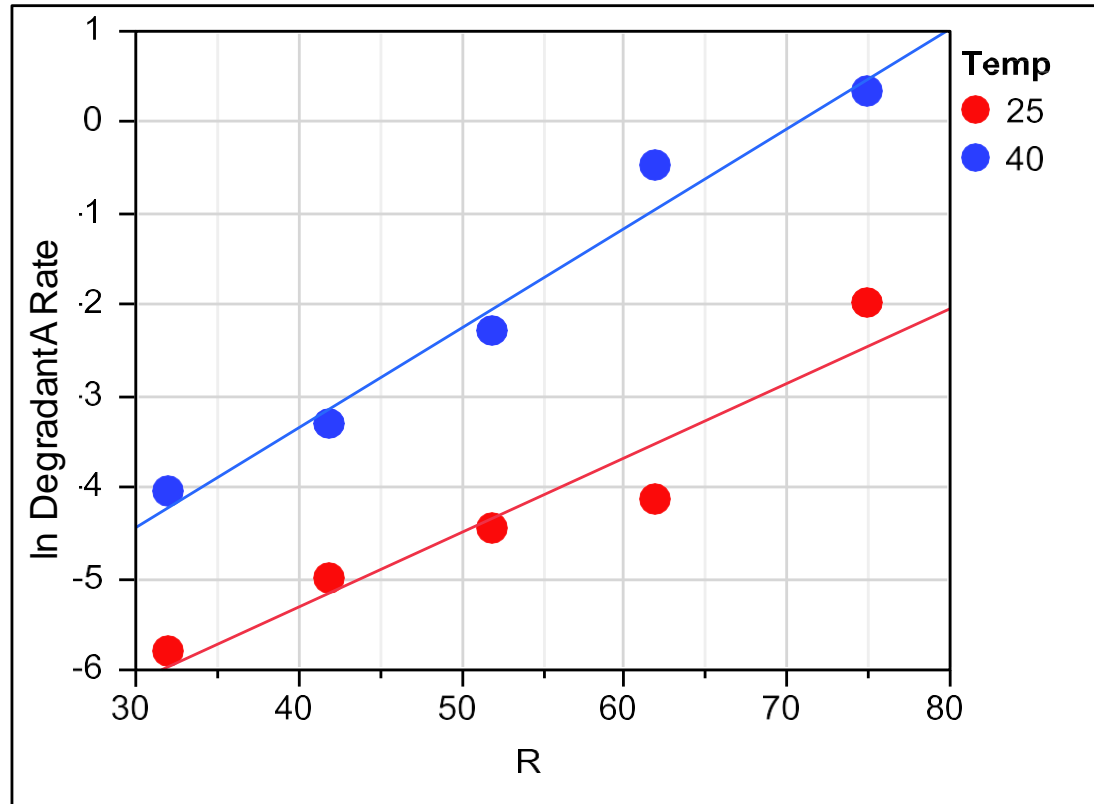


Effect of Temperature on Degradation Rates



- Linear relationship between the $\ln k_{\text{Deg}}$ and $1/\text{Temp}$
- Parallel Arrhenius curves observed at each RH level

Effect of Relative Humidity on Degradation Rates



- Linear relationship between the $\ln k_{\text{Degradant A}}$ and RH
- Nearly parallel Arrhenius curves observed at each temperature

Effect of B Values on Shelf Life (Constant Temperature)

B	60%RH Bottle with Desiccant (10% Effective RH)	60%RH Open Bottle	65%RH Open Bottle	75%RH Open Bottle
0.00 Low Moisture Sensitivity	3 years	3 years	3 years	3 years
0.04 Average Moisture Sensitivity	3 years	149 days	122 days	82 days
0.08 High Moisture Sensitivity	3 years	21 days	14 days	7 days

Increasing the RH by 50% (10 to 60%RH) results in a 7 fold decrease in stability with an average B value of 0.04

Effect of Activation Energies on Shelf Life (Constant RH)

Shelf-Life (Years)			
Ea (kcal/mol)	25°C	30°C	40°C
17 Low Activation Energy	3.0	1.9	0.8
30 Average Activation Energy	3.0	1.3	0.3
41 High Activation Energy	3.0	1.0	0.1

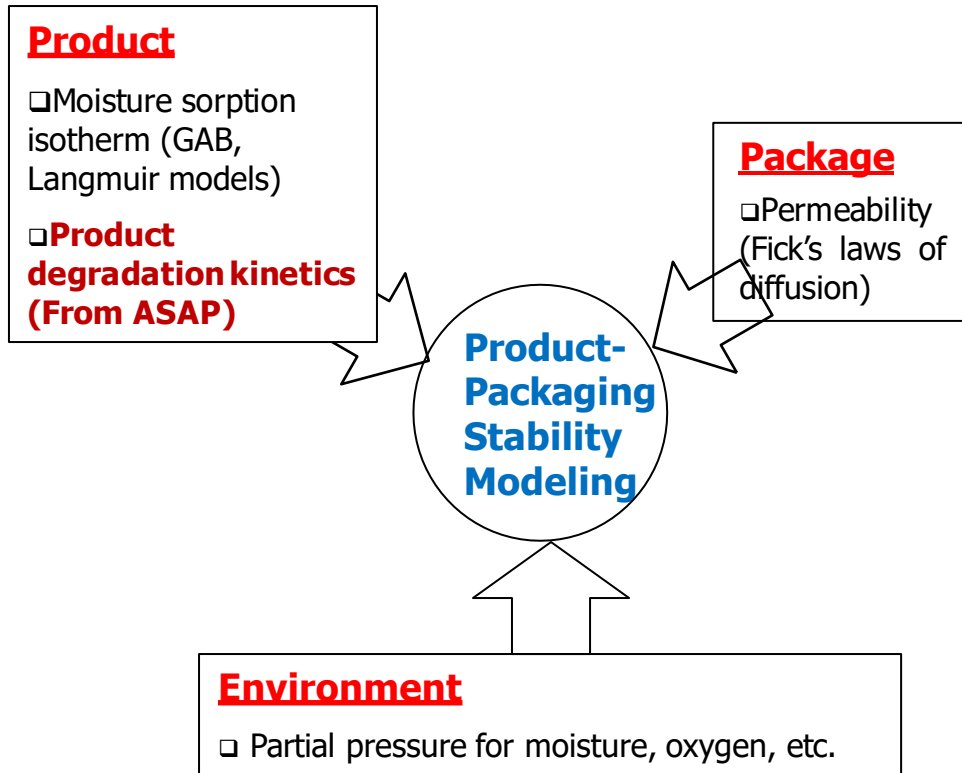
The higher the activation energy, the more sensitive the product is to changes in temperature

Menggabungkan Kinetika Degradasi Produk dengan Pemodelan Kemasan

1. Untuk setiap kemasan potensial pada setiap suhu, profil serapan air diperoleh
2. Gabungkan:
 - a. informasi laju perubahan dengan
 - b. informasi tentang serapan kelembaban dari kemasan yang diberikan untuk-berbagai strategi kontrol (misalnya, tingkat kadar air awal yang berbeda) untuk
 - c. menghasilkan profil stabilitas yang diprediksi pada kondisi penyimpanan tertentu

3. Untuk kondisi penyimpanan yang tetap (suhu dan RH) dan pengaturan aktivitas air awal, untuk setiap interval waktu yang tetap (1 hari, 1 minggu, 10 hari, dsb.), hitunglah:
 - a. Tingkat aktivitas air
 - b. Perkiraan tingkat degradasi untuk tingkat aktivitas air tersebut
 - c. Perkiraan perubahan pengotor dalam interval waktu tersebut
 - d. Jumlah kumulatif pengotor

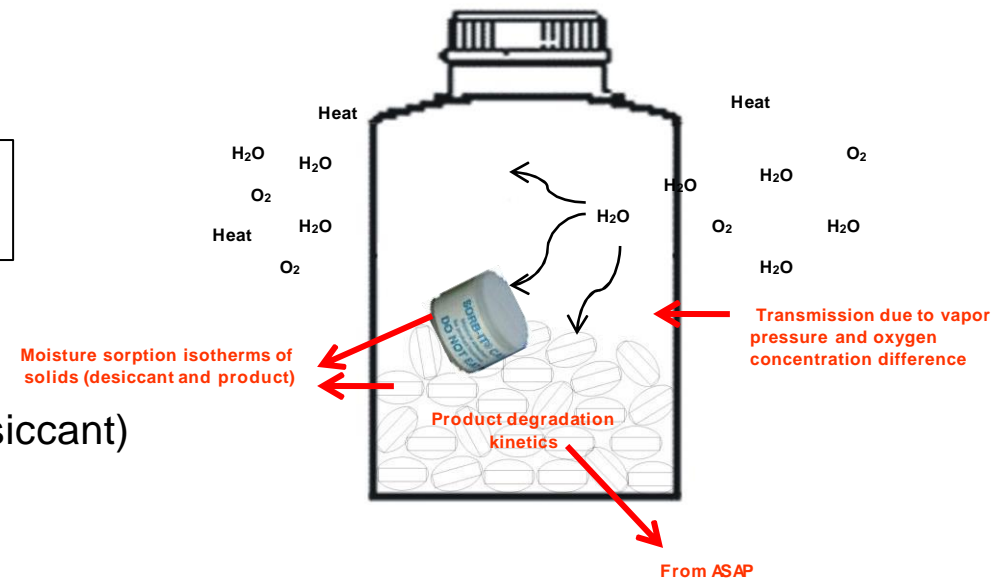
Product-Packaging Stability Modeling



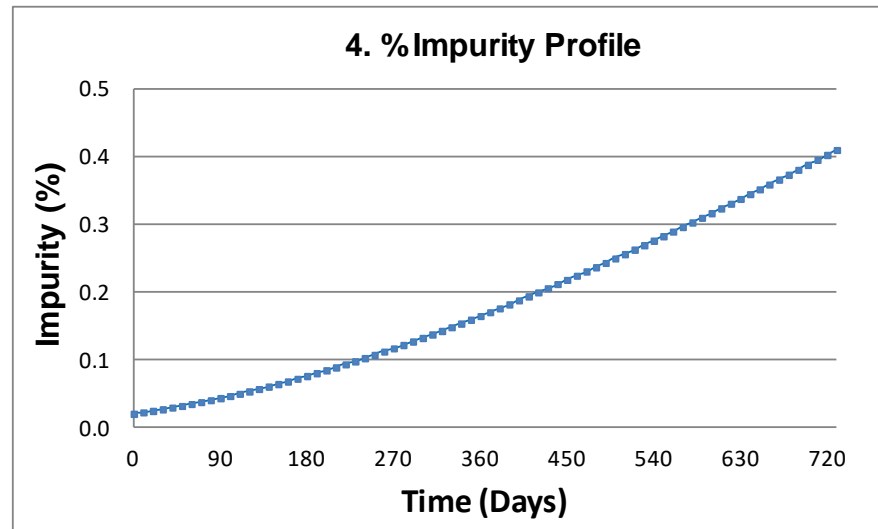
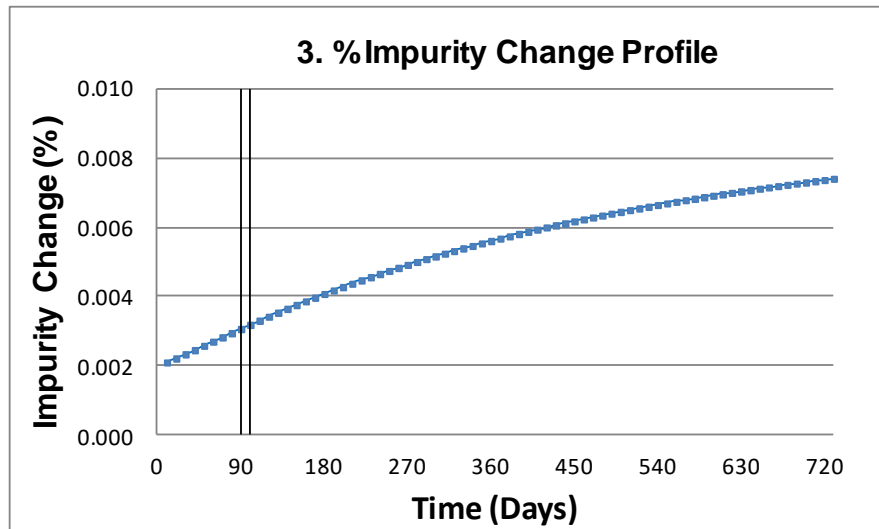
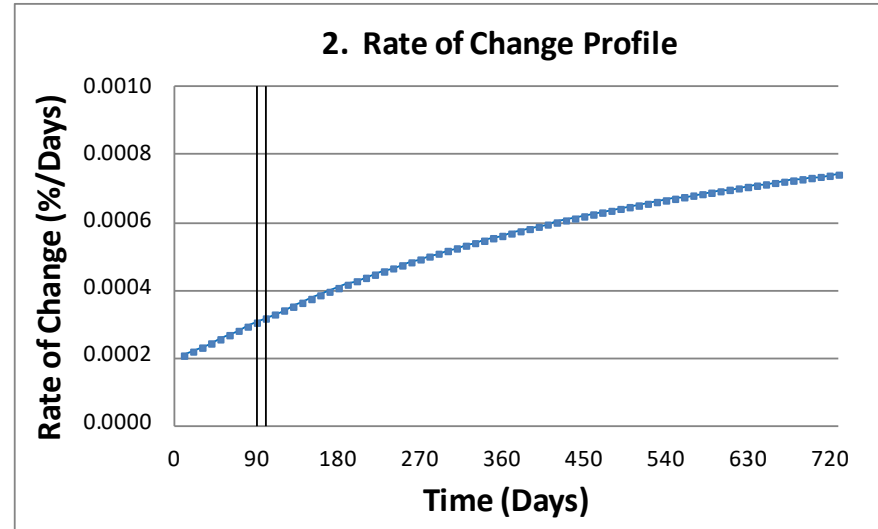
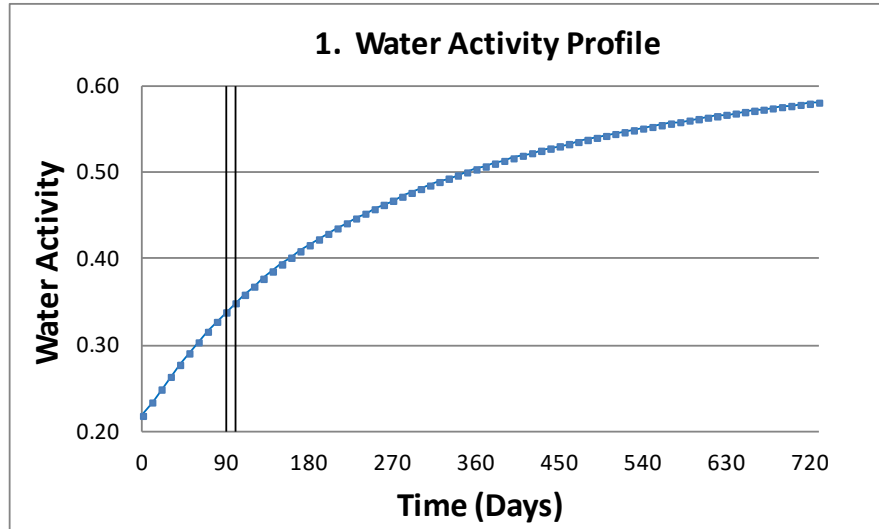
Experimentally determined inputs (material properties)

- Packaging – moisture (and oxygen) permeability
- Product – initial moisture content, moisture sorption isotherms for solids, and product degradation kinetics (ASAP)
- Environment – relevant storage conditions

- Modeled Outputs**
- Water activity (Relative humidity)
 - Moisture contents of solids (product and/or desiccant)
 - Impurity levels and profiles



Approach to Combining Product Degradation Kinetics with Package Modeling



Uji Analisis

1. Laju perubahan data yang dimodelkan untuk memberikan perkiraan efek suhu dan RH
2. Perkiraan dapat digunakan untuk membandingkan formulasi dan mendukung keputusan penilaian risiko untuk eksipien termasuk mendukung pemilihan eksipien atau penggunaan eksipien yang berkelanjutan
3. Perlindungan kelembaban eksternal yang disediakan oleh kemasan:
 - Perubahan RH dari waktu ke waktu untuk kemasan digabungkan dengan perkiraan degradasi untuk menghasilkan profil degradasi yang diprediksi untuk setiap kemasan dan kombinasi kondisi penyimpanan dan mendukung strategi pemilihan awal *container closure*.

Mata Kuliah-Stabilitas Obat

KINETIKA REAKSI

Dosen: apt. Maria Nathalia Intan Istianti, M.Farm.

a. Kinetika Reaksi

- Stabilitas kimia tidak identik dengan kinetika kimia, namun dapat dijelaskan dengan beberapa sistem persamaan yang memiliki kemiripan dengan yang ditemui dalam kinetika kimia (laju reaksi kimia). >>> Jadi penting untuk meletakkan dasar kinetika (laju reaksi) dalam memahami stabilitas kimia/obat.

Kimia dapat dibagi menjadi studi mengenai struktur, kesetimbangan, dan laju.

- Struktur kimia dijelaskan dengan metode mekanika kuantum;
- fenomena kesetimbangan dipelajari oleh mekanika statistik dan termodinamika; dan
- studi mengenai laju reaksi merupakan subjek kinetika.

Kinetika dapat dibagi menjadi:

- kinetika fisik, yang berhubungan dengan fenomena fisik seperti difusi dan viskositas, dan
- kinetika kimia, yang berhubungan dengan laju reaksi kimia (termasuk perubahan ikatan kovalen dan non-kovalen).



Apa yang terjadi dalam reaksi kimia selama periode antara keadaan awal (reaktan) dan keadaan akhir (produk)? Jawaban atas pertanyaan tsb merupakan deskripsi dari mekanisme reaksi.

Stoikiometri adalah ilmu yang mempelajari dan menghitung hubungan kuantitatif dari reaktan dan produk dalam reaksi kimia

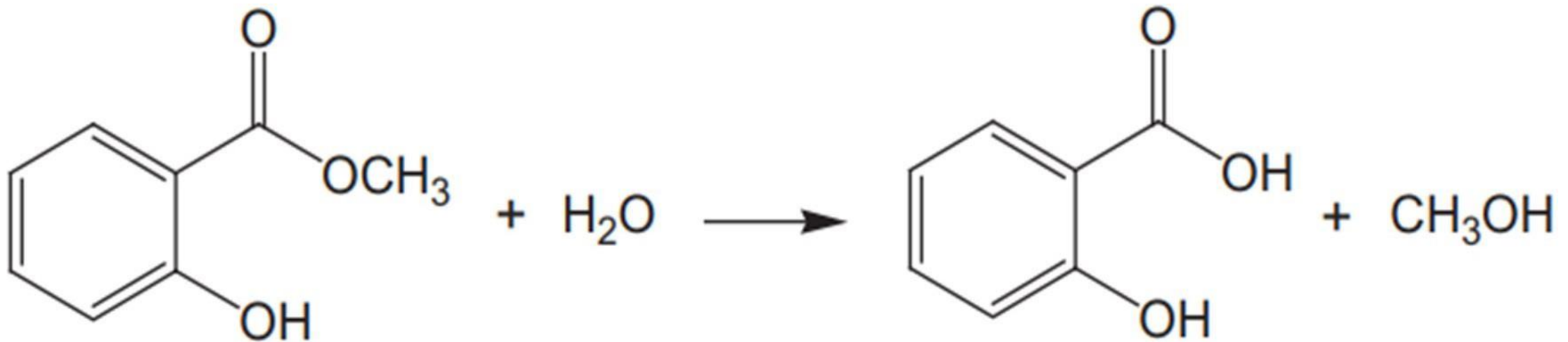
- Laju reaksi bergantung pada konsentrasi reaktan dan konsentrasi produk (untuk reaksi reversibel).
- Hubungan fungsional antara antara laju reaksi dan konsentrasi sistem (suhu, tekanan, dan kondisi lingkungan lainnya) disebut persamaan laju (*rate equations*)

Prinsip Degradasi Obat



- a, b, p adalah koefisien reaksi (mewakili jumlah molekul)
- A dan B reaktan
- P adalah produk hasil

Urutan reaksi adalah jumlah dari a dan b (yaitu, jumlah molekul yang berpartisipasi dalam reaksi). Misalnya, hidrolisis metil salisilat dalam larutan berair mengikuti persamaan kimia:



Laju reaksi dinyatakan sebagai:

- $- d[A]/dt$
- $- d[B]/dt$, dan
- $d[P]/dt$

>>>> Dimana t adalah waktu dan

>>>> $[A]$, $[B]$, dan $[P]$ mewakili konsentrasi

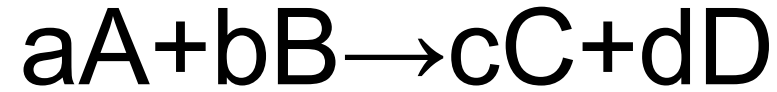
>>>> Tanda minus menunjukkan penurunan konsentrasi.

$$v = - d[A]/dt = - d[B]/dt = d[P]/dt$$

Hukum Laju Reaksi

Hukum Laju Reaksi adalah persamaan yang menghubungkan laju reaksi dengan konstanta laju dan konsentrasi reaktan yang dipangkatkan dengan orde reaksinya.

Orde Reaksi adalah jumlah pangkat konsentrasi yang menghasilkan garis lurus.



Maka persamaan laju reaksinya dapat dinyatakan sebagai

$$v = k[A]^x [B]^y$$

$$v = - dA/dt$$

$$- dA/dt = k[A]^x [B]^y$$

k = tetapan jenis reaksi (konstanta), untuk k orde reaksi ke n, maka:

$$(\text{Konsentrasi})^{1-n} \cdot (\text{waktu})^{-1}$$

x = orde reaksi

y = orde reaksi

Kinetika dekomposisi kimia :

1. Zero-order reactions (Reaksi Orde Nol)
2. First-order reactions (Reaksi Orde Pertama)
3. Second-order reactions (Reaksi Orde Kedua)

Kinetika dapat diterapkan pada optimalisasi kondisi proses, seperti dalam: sintesis organik, reaksi analitik, dan manufaktur kimia.

Penggunaan praktis kinetika kimia lainnya adalah untuk penentuan dan kontrol stabilitas produk komersial seperti bentuk sediaan farmasi, makanan, cat, dan logam.

b. Faktor yang Berpengaruh pada Kinetika Reaksi

- Dalam kesetimbangan kimia, hubungan energi antara reaktan dan produk diatur oleh termodinamika tanpa memperhatikan keadaan antara atau waktu.
- Dalam kinetika kimia, variabel waktu diperkenalkan dan laju perubahan konsentrasi reaktan/produk yang berhubungan dengan waktu.

Kinetika kimia berkaitan dengan penentuan kuantitatif laju reaksi kimia dan faktor-faktor yang mempengaruhi laju tersebut. Faktor-faktor tersebut antara lain:

- 1) Konsentrasi (contohnya pada ordo reaksi)
- 2) Tekanan (pada reaksi yang melibatkan gas)
- 3) Suhu
- 4) efek katalis (Reaksi asilasi/*Friedel-Crafts reaction*, reaksi hidrogenasi, reaksi dengan katalis asam)
- 5) Luas permukaan

Suhu

- Agar molekul dapat diubah dari reaktan menjadi produk, molekul harus melewati suatu kondisi energi yang lebih tinggi dari reaktan atau produk.
- Ketinggian penghalang energi yang harus dilewati reaktan dalam perjalanannya menjadi produk dikenal sebagai energi aktivasi.
Contoh: pada reaksi eksotermik

- k dapat menjadi fungsi suhu karena konsentrasi tetap konstan atau hampir konstan karena perubahan suhu hanya sedikit. Oleh karena itu konstanta laju yang menggabungkan informasi tentang efek suhu pada laju reaksi.

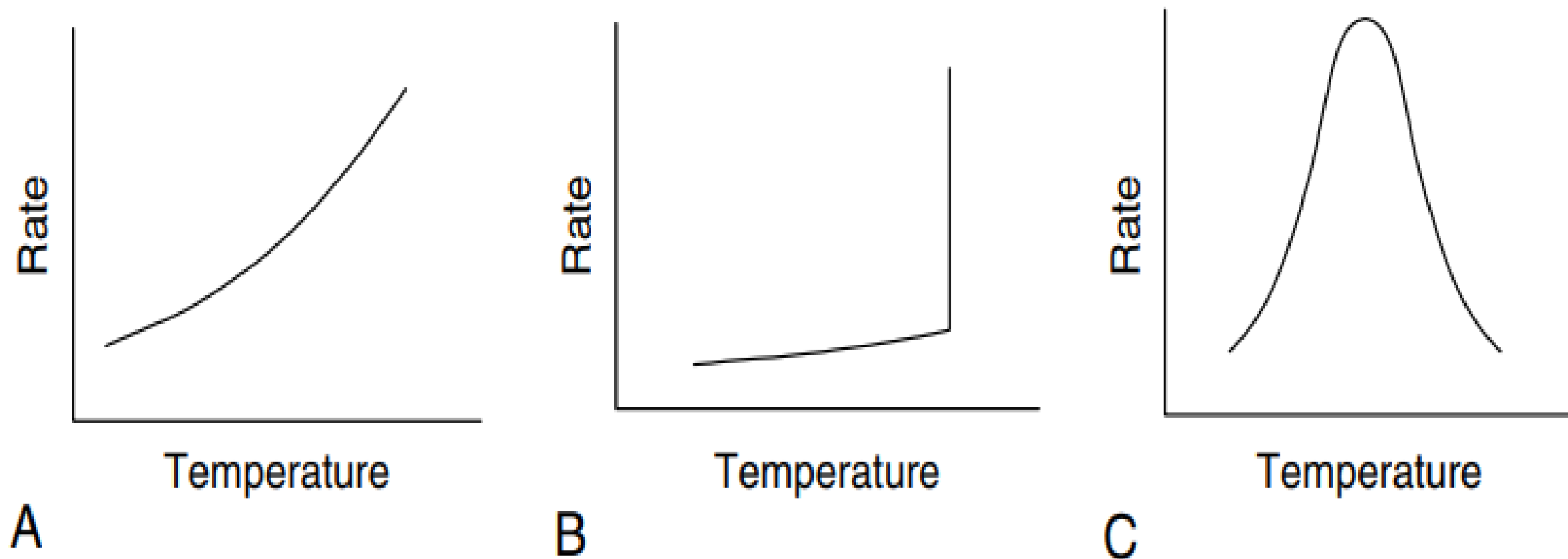
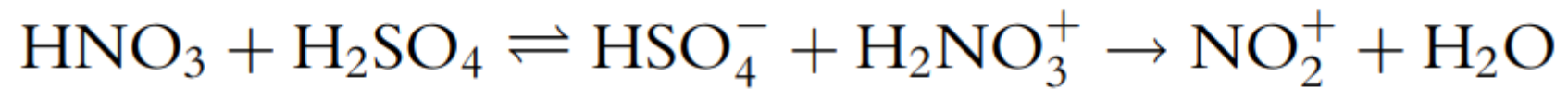
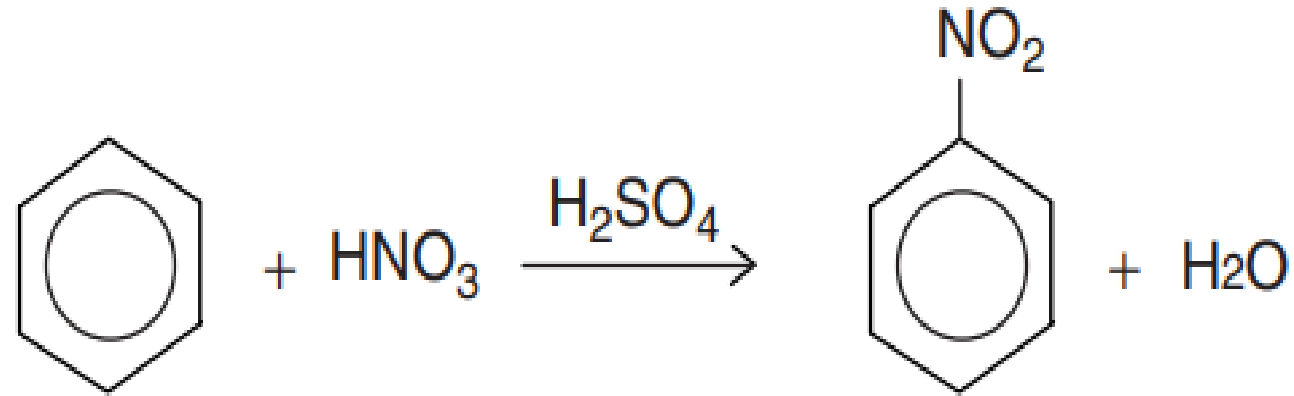


FIGURE 1.9 Some of the ways in which reaction rates vary with temperature.

- ❖ Pada gambar A menunjukkan variasi yang diikuti oleh sebagian besar reaksi, yaitu laju yang meningkat secara eksponensial seiring dengan peningkatan suhu.
- ❖ Gambar B menunjukkan perilaku beberapa bahan yang menjadi mudah meledak pada suhu tertentu. Pada suhu di bawah batas ledakan, laju pada dasarnya adalah tidak terpengaruh oleh suhu. Kemudian, saat suhu tercapai pada dimana material menjadi mudah meledak, lajunya meningkat sangat besar ketika suhu dinaikkan hanya sedikit.
- ❖ Gambar C, variasi laju reaksi yang merupakan karakteristik dari banyak proses biologis.

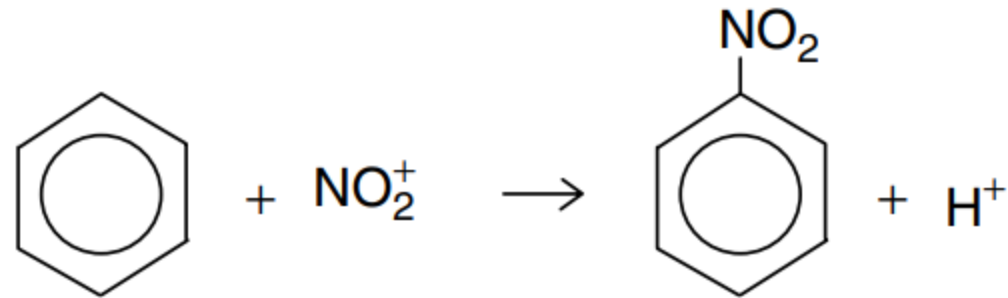
- Pada Gambar C contohnya pada reaksi yang melibatkan enzim (katalis biologis) dimana sering kali meningkat dalam laju hingga suhu tertentu dan kemudian menurun dalam laju pada suhu yang lebih tinggi.
- Enzim adalah bahan protein yang dapat mengubah konformasi atau terdenaturasi pada suhu tinggi. Oleh karena itu, laju reaksi yang dikatalisis enzim biasanya menunjukkan bahwa ada beberapa suhu optimum di mana laju maksimum, dan laju menurun ketika suhu di atas atau di bawah suhu tersebut

Katalis



Katalis asam (H_2SO_4) berfungsi untuk menghasilkan spesies penyerang yang positif, yang secara umum merupakan fungsi katalis asam.

Fungsi dari H_2SO_4 adalah untuk memprotonasi beberapa HNO_3 , yang menyebabkan beberapa NO_2^+ yang dihasilkan oleh proses tersebut:



NO_2^+ yang dikenal sebagai ion nitronium, menyerang cincin benzena untuk membentuk produk, nitrobenzena.

c. Keterkaitan antara kinetika reaksi dan stabilitas obat

- Stabilitas produk farmasi mengacu pada kapasitas produk atau bahan obat tertentu untuk tetap berada dalam spesifikasi identitas, potensi, dan kemurnian yang telah ditetapkan selama periode waktu tertentu .

Keterkaitan kinetika reaksi dengan stabilitas obat adalah kinetika reaksi dapat digunakan untuk memprediksi stabilitas obat, seperti mengukur:

- 1) *Self Life* adalah waktu yang dibutuhkan oleh suatu obat/zat supaya konsentrasinya menjadi 90% dari konsentrasi awal.
- 2) $t_{1/2}$ adalah waktu yang dibutuhkan oleh suatu obat supaya konsentrasinya menjadi 50% dari konsentrasi awal.

Table 1.1 The Three Main Categories of Drug Stability and Some Examples of Degradation Mechanisms

Category	Description	Examples
Chemical stability	Breakage or formation of covalent bonds resulting in, for example, loss of potency.	Ester hydrolysis
		Amide hydrolysis
		Lactam hydrolysis
		Oxidation
Physical stability	No breakage or formation of covalent bonds. Such changes can lead to changes in drug solubility or changes in the appearance of the drug product.	Crystallization of amorphous drugs
		Changes in crystal forms
		Loss of crystal water
Microbial stability	Microbial contamination	Aqueous eye drop solutions
		Parenteral solutions

Kuliah Stabilitas Obat-Pertemuan VI

Stabilitas Obat Pada Distribusi Dan Penyimpanan

Dosen: apt. Maria Nathalia Intan Istianti, M.Farm.

A. Regulasi dalam distribusi dan penyimpanan

- Peraturan Badan Pengawas Obat Dan Makanan Nomor 6 Tahun 2020 Tentang Pedoman Teknis Cara Distribusi Obat Yang Baik Merupakan Perubahan Atas Peraturan BPOM Nomor 9 Tahun 2019

CDOB (Nunung Priyatni, 2022)

- I. Mutu obat
- II. Organisasi, manajemen dan personalia
- III. Bangunan dan peralatan
- IV. Operasional (1-8)**
- V. Inspeksi diri
- VI. Keluhan, obat/bahan obat kembalian, diduga palsu dan penarikan kembali
- VII. Transportasi
- VIII. Fasilitas distribusi berdasarkan kriteria
- IX. Dokumentasi

Jalur distribusi obat (Nunung Priyatni, 2022)

- Perhatikan jumlah dan letak pusat pelayanan kesehatan
- Waktu dan rute tempuh
- Jumlah dan fasilitas penyimpanan yang ada
- Manajemen di tingkat pelayanan
- Transportasi alternatif
- Cuaca
- Keamanan

Penanggung jawab distribusi (Nunung Priyatni, 2022)

- Apoteker
- Sertifikat CDOB
- Pelatihan CDOB :
 - keamanan,
 - identifikasi obat,
 - deteksi obat palsu masuk ke rantai distribusi

Mengapa obat harus disimpan? (Nunung Priyatni, 2022)

- Obat mempunyai **sifat spesifik** (kimia, fisika)
- Memelihara **mutu obat**
- Menjaga **kelangsungan persediaan**
- Memudahkan **pencarian**
- Menghindari **penggunaan yg tidak bertanggung jawab**
- dll..

B. Pengaruh suhu

1. Perubahan suhu ideal sediaan obat dapat menyebabkan:
 - a. Peningkatan suhu menyebabkan peningkatan laju hidrolisis obat dalam larutan.

Contoh:

- formulasi kimia obat sangat tidak stabil pada suhu kamar injeksi penisilin, insulin, oksitosin, dan vasopressin harus diberi label dengan petunjuk disimpan di tempat yang sejuk.

b. Menyebabkan pembentukan kristal/polimorfisme

Contoh:

➤ Kristalisasi pada suppositoria yang disimpan di bawah suhu ideal

c. Menyebabkan perubahan bentuk fisik sediaan pada suhu di atas suhu simpan.

Contoh:

➤ Melelehnya suppositoria

C. Pengaruh kelembaban

Berpengaruh kelembaban terhadap stabilitas obat:

1. Kelembaban yang tinggi menyebabkan laju degradasi pada obat/zat kimia yang mudah terhidrolisis
2. Kelembaban yang tinggi berpengaruh terhadap integritas bentuk sediaan obat yang mengandung bahan obat yang higroskopis
3. Kelembaban yang tinggi berpengaruh integritas bentuk sediaan dan kemasan, contoh: Karton
4. Penting untuk memilih kemasan yang tidak mengandung uap air selama penyimpanan >>> tidak mempengaruhi sediaan obat selama penyimpanan

D. Prediksi adanya degradasi dalam proses distribusi dan penyimpanan

Degradasi yang terjadi selama penyimpanan:

1. Fotodegradasi
2. Hidrolisis
3. Oksidasi
4. Kontaminasi mikrobial
5. Perubahan fisik: pembentukan kristal, creaming, cracking

Yang dimonitor dalam stabilitas obat?

1. API (active pharmaceutical ingredient)
2. Formation of degradation products
3. Changes in drug disintegration and dissolution
4. Loss of package integrity
5. Microbial contamination
6. The appearance of the product and its package will be monitored during stability testing of the finished drug product.

D. Prediksi adanya degradasi dalam proses distribusi dan penyimpanan

Faktor yang berpengaruh Degradasi dalam Distribusi:

1. Proses perpindahan barang
2. Faktor cuaca
3. Faktor kendaraan
4. Lingkungan

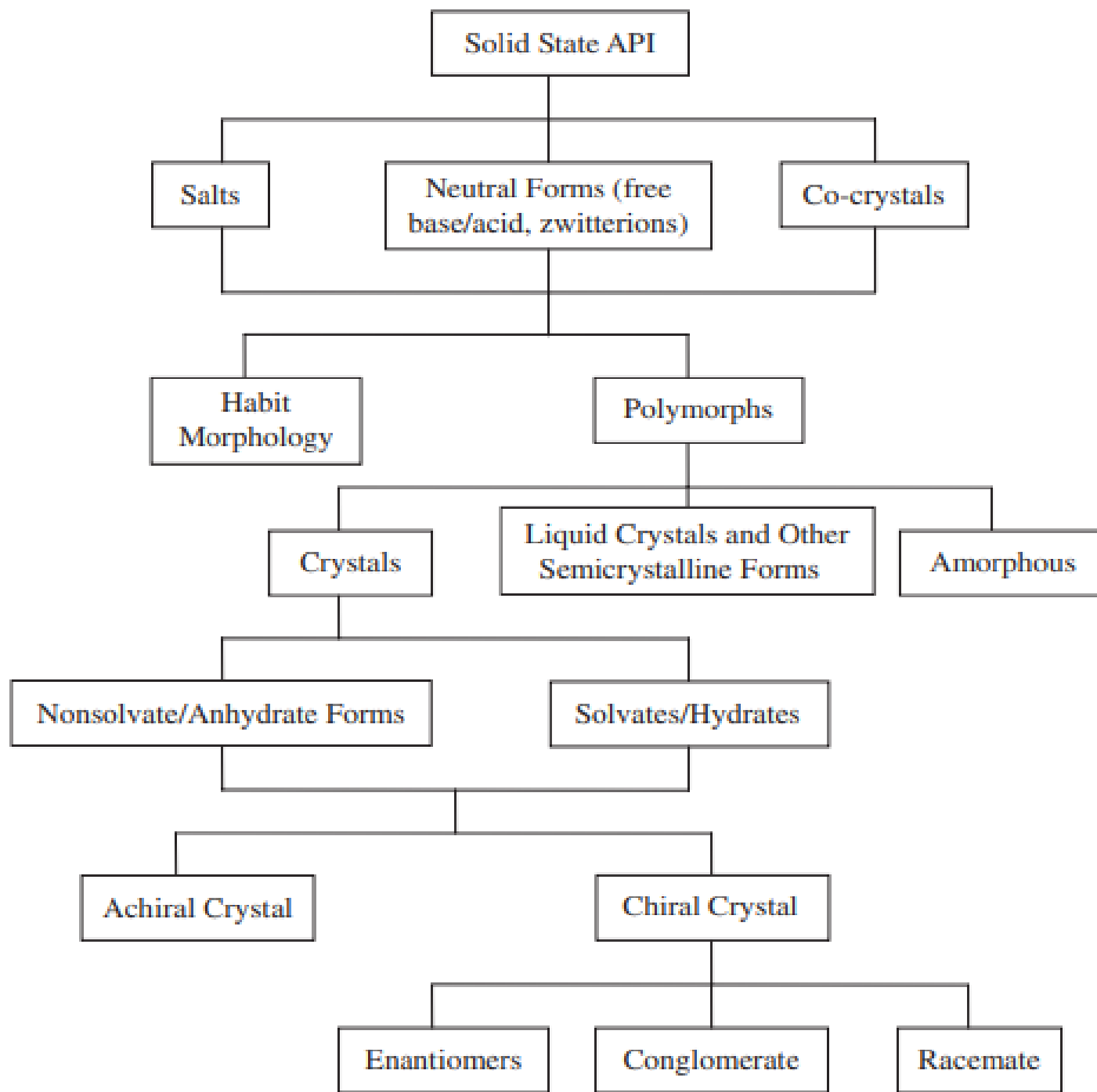
Faktor yang berpengaruh Degradasi dalam Penyimpanan:

1. Letak ruangan
2. Suhu ruangan
3. Posisi peletakkan barang
4. Kelembaban
5. Lingkungan

Kuliah Stabilitas Obat-Pertemuan IX

Stabilitas Obat Dalam Sediaan Padat

Dosen: apt. Maria Nathalia Intan Istianti, M.Farm.



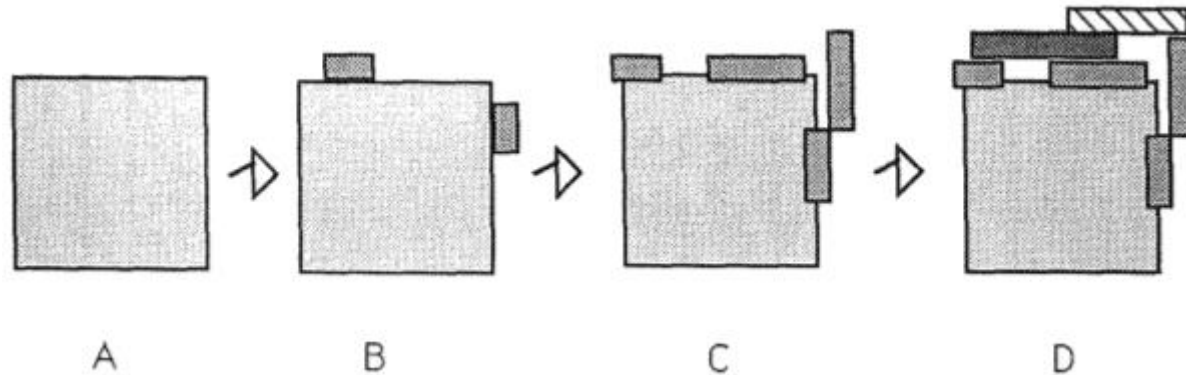
Pendahuluan

- Sifat fisik dari bentuk padat yang terlihat pada kristal dan serbuk obat dan eksipien farmasi sangat menarik karena dapat mempengaruhi hasil produksi bentuk sediaan dan kinerja produk jadi.
- Serbuk dapat mengapung seperti gas atau mengalir seperti cairan tetapi ketika dikompresi dapat menopang berat.
- Sifat dari bentuk kristal suatu zat obat dapat mempengaruhi stabilitasnya dalam keadaan padat, sifat larutan dan penyerapannya.

Salah satu sifat Padat

Salah satu sifat Padat adalah Cacat Kisi. Kristal tidak pernah sempurna. Ketika kristal terbentuk bidang-bidang dapat tumbuh di atas satu sama lain di permukaan (pada gambar di bawah) memotong area-area yang kosong.

- 1) Sebuah nukleus atau kristal (A) tumbuh di permukaan, dan dua sisi ditampilkan (B).
- 2) Pertumbuhan lebih lanjut dan sebuah sisi di lapisan kedua ditunjukkan pada (C) dan,
- 3) pada (D) pertumbuhan di sisi yang “lebih tinggi” tumbuh di atas sisi yang lebih rendah sehingga menciptakan sebuah “lubang”.



A. Degradasi/Penguraian zat padat

- Degradasi obat dalam bentuk padat dapat dibagi menjadi:
 1. Degradasi fisik, dan
 2. Degradasi kimia.

1. Degradasi fisik

- Tidak ada ikatan kovalen yang terbentuk atau diputus selama degradasi fisik zat obat.
- Degradasi fisik sering melibatkan transformasi polimorfik di mana struktur kristal yang tidak stabil atau bentuk amorf diubah menjadi struktur kristal yang lebih stabil.
- Degradasi fisik terkadang melibatkan reaksi desolvasi di mana pelarut kristal, seperti air, dihilangkan dari obat padat (misalnya, transformasi pseudopolimorfik). Struktur kristal yang lebih stabil (memiliki titik leleh yang lebih tinggi) secara umum memiliki kelarutan dalam air yang lebih rendah daripada struktur yang tidak stabil (memiliki titik leleh yang lebih rendah). Transformasi fisik ini dapat menyebabkan penurunan ketersediaan hayati obat, karena hanya molekul obat terlarut air yang dapat menembus membran biologis.

2. Degradasi kimia.

- Degradasi kimiawi melibatkan pemutusan dan/atau pembentukan ikatan kovalen, misalnya : hidrolisis, oksidasi, dekomposisi fotokimiawi, dan pirolisis (terutama terjadi dalam fase larutan dan paling sering mengikuti kinetika orde nol semu).
- Kelembaban yang ada dalam bentuk sediaan padat (misalnya, air kristal, sisa kelembaban dari manufaktur, atau kelembaban atmosfer yang diserap) atau dari peleburan eksipien atau peleburan obat itu sendiri, dapat berfungsi sebagai fase larutan mikroskopis di mana degradasi obat terutama terjadi di dalam bentuk sediaan padat.

- Degradasi Bentuk sediaan padat dapat digambarkan dengan:
 - a. kinetika reaksi orde satu atau
 - b. kinetika reaksi orde nol.

Zero Order Reactions

- Dekomposisi berlangsung pada tingkat konstan dan tidak tergantung pada konsentrasi dari salah satu reaktan.
- Persamaan laju adalah: $-dA/dt = k_0$
- Integrasi persamaan laju memberikan: $A = k_0 t$
- Sebidang jumlah yang terurai (sebagai absis) terhadap waktu (sebagai ordinat) adalah linier dengan kemiringan k_0
- Satuan k_0 adalah konsentrasi mol/ L s .
- Banyak reaksi dekomposisi dalam fase padatan atau dalam suspensi mengikuti kinetika zero order

Zero Order Reaction

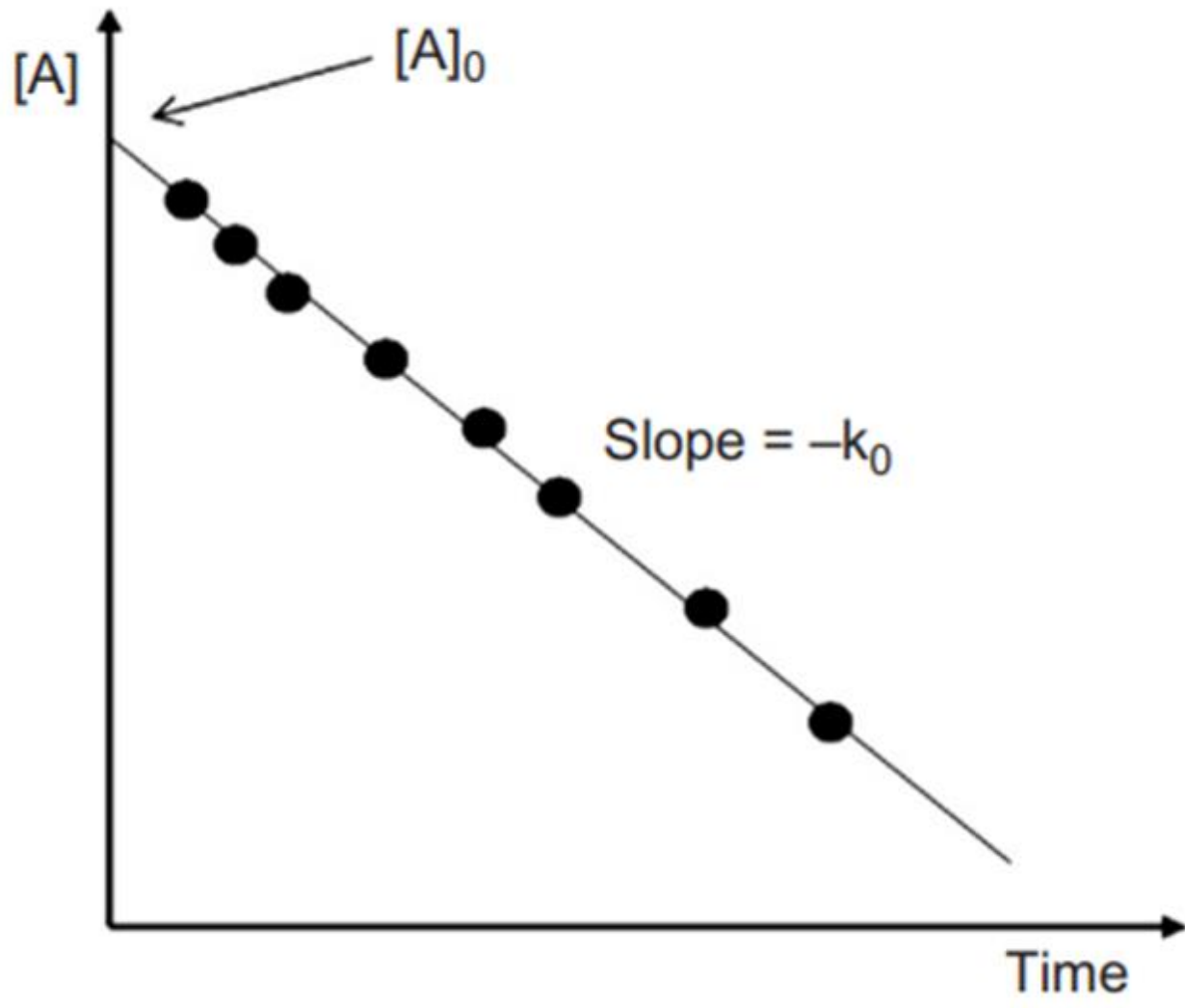
$$-\frac{d[A]}{dt} = k_0$$

$$[A] = [A]_0 - k_0 t$$

$$t_{1/2} = \frac{0.50[A]_0}{k_0}$$

$$t_{90} = \frac{0.10[A]_0}{k_0}$$

$$t_{95} = \frac{0.05[A]_0}{k_0}$$



2. First Order Reactions

- Laju reaksi tergantung pada konsentrasi satu reaktan.
- The rate equation is: $dA/dt = k_1 (A)^1$
- Integrasi persamaan laju, menjadi:

$$-\frac{d[A]}{[A]} = k_1 dt$$
$$-\int_{[A]_0}^{[A]} \frac{d[A]}{[A]} = \int_0^t k_1 dt$$

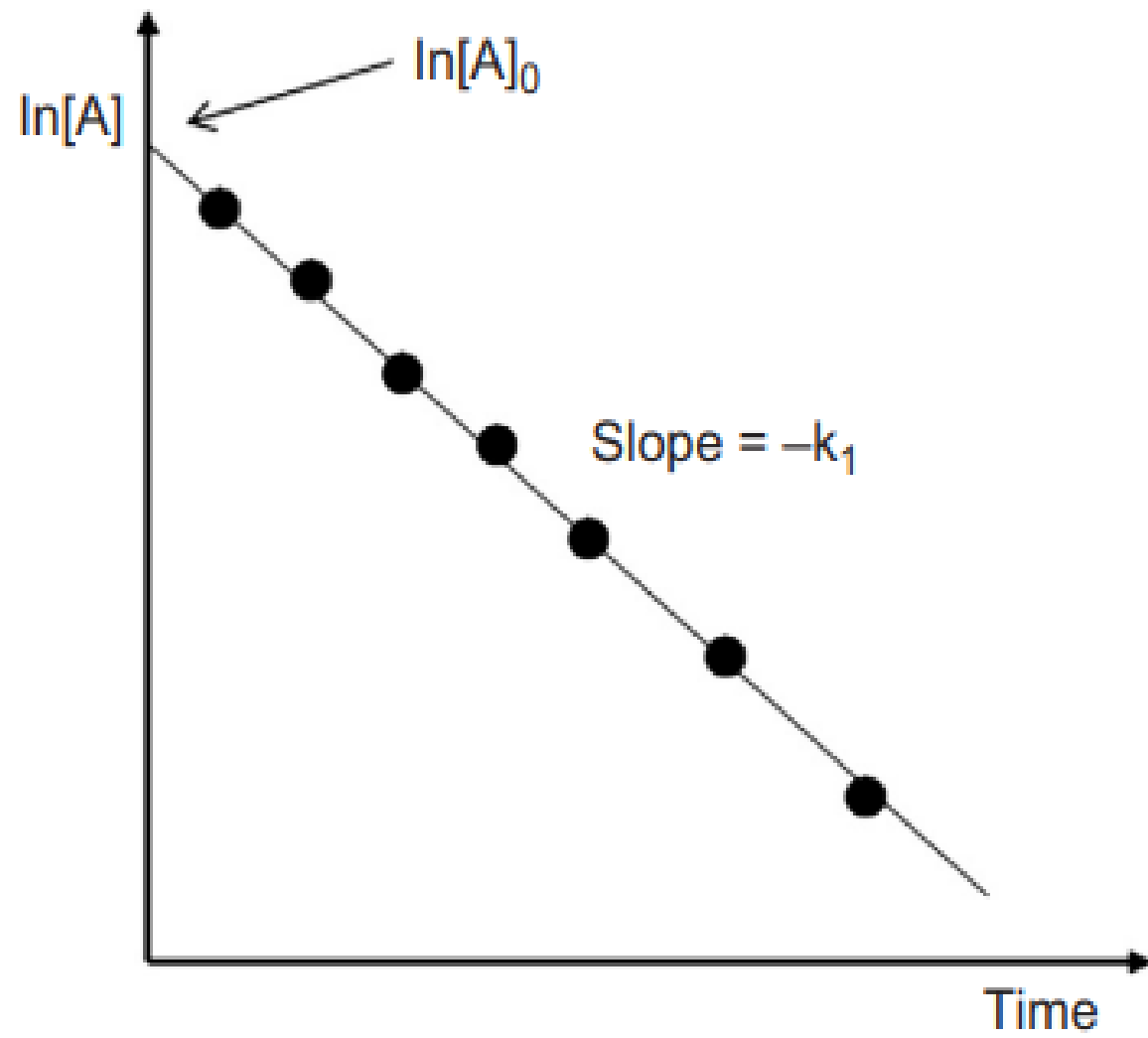
- Penataan ulang menjadi persamaan linier, menjadi:

$$\ln[A] = \ln[A]_0 - k_1 t$$

- Satuan dari k_1 adalah waktu^{-1} .
- Jika terdapat dua reaktan dan salah satunya berlebih, reaksi masih dapat mengikuti kinetika orde pertama karena perubahan konsentrasi reaktan berlebih dapat diabaikan. Tipe reaksi ini adalah reaksi orde pertama semu.
- Waktu paruh reaksi orde pertama adalah $t_{0.5} = 0,693/k_1$.

Waktu paruh tidak tergantung pada konsentrasi awal reaktan.

- Reaksi yang sering terjadi: absorpsi obat dan degradasi obat



Skema Penguraian Paling Sederhana dari Padatan Murni (ketika benda padat ditempatkan dalam ruang hampa udara dan terpapar pada suhu di mana benda tersebut terurai dengan kecepatan yang dapat diukur):

1. Solid \rightarrow solid + solid
2. Solid \rightarrow solid + liquid
3. Solid \rightarrow liquid + liquid
4. Solid \rightarrow solid + gas
5. Solid \rightarrow liquid + gas
6. Solid \rightarrow gas + gas

Skema penguraian zat padat yang paling banyak diteliti dalam ilmu farmasi. :

Solid \rightarrow solid + gas

Solid \rightarrow liquid + gas

Penguraian zat padat

Contoh: Solid \rightarrow Solid + Gas, pada p-aminosalicylic acid

- Reaksi ini telah diselidiki oleh Prout dan Tompkins (1944) dan kemudian oleh Kornblum dan Sciarrone (1964) serta Carstensen dan Pothisiri (1975). Contoh khas dari reaksi tersebut adalah asam p-aminosalisilat, yang ditunjukkan pada Tabel 1 dan Gbr. 1. Terlihat bahwa profilnya berbentuk S.

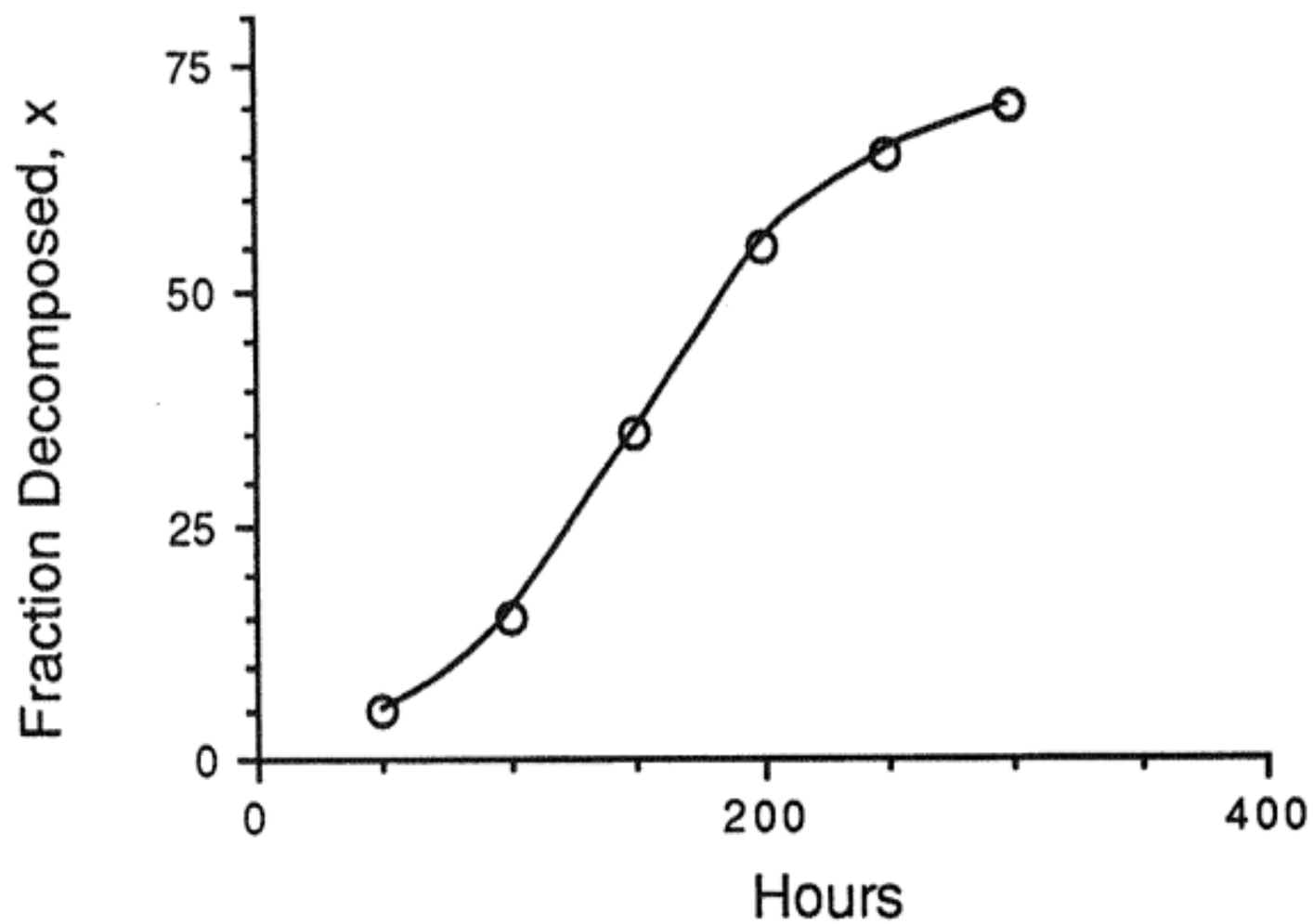
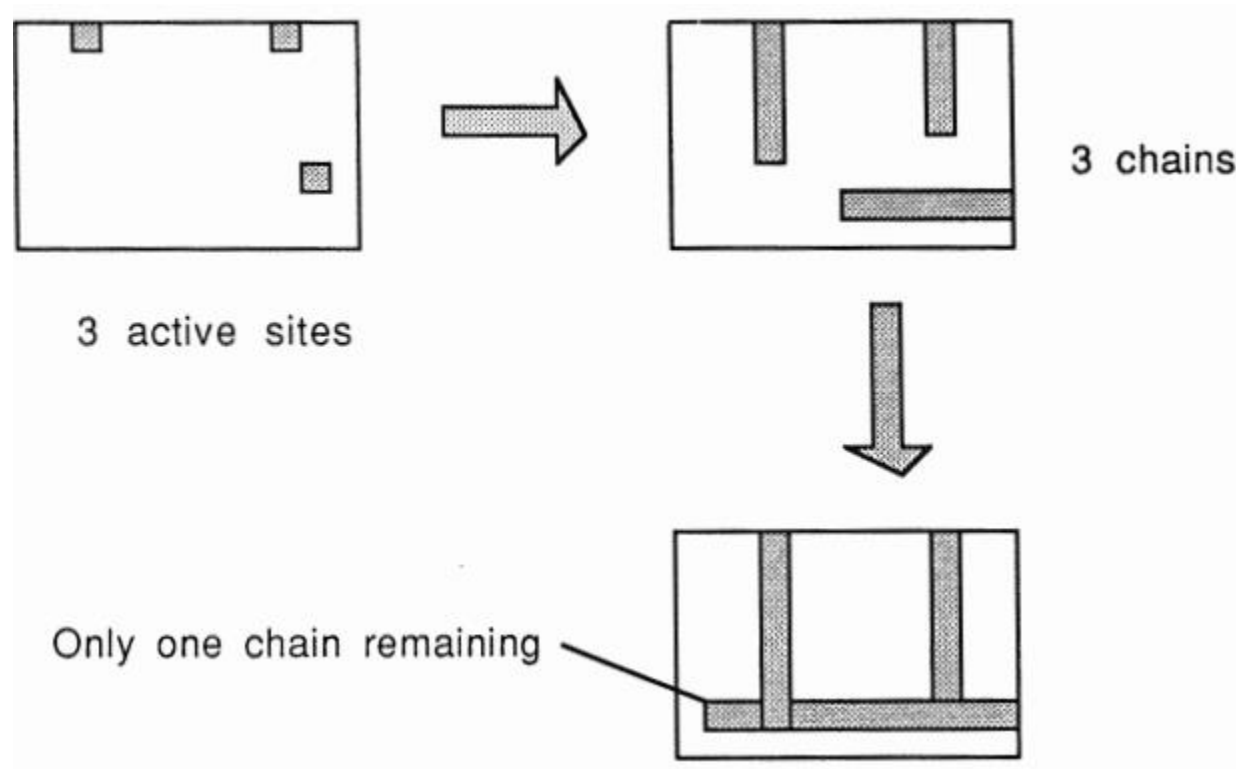


Fig. 1 Decomposition of *p*-aminosalicylic acid at 65°C in vacuo. (Figure constructed from data by Carstensen and Pothisiri, 1975.)

- Tidak ada benda padat yang memiliki permukaan yang mulus selalu ada ketidaksempurnaan di permukaan. Ini bisa berupa “anak tangga” di permukaan atau bisa juga berupa cacat kristal.
- Sisi-sisi yang tidak sempurna lebih energik daripada sisi yang lain. Sisi-sisi dihuni oleh molekul-molekul yang berbeda dengan molekul-molekul di sebagian besar kristal. memiliki setidaknya satu tetangga yang lebih sedikit daripada molekul-molekul besar.
- Diasumsikan bahwa dekomposisi lebih mungkin terjadi pada sisi “aktif” seperti pada gambar slide selanjutnya. Setelah molekul terurai di tempat yang diaktifkan, ia akan mengubah geometrinya, dan karenanya molekul-molekul di sekitarnya akan lebih mudah terurai.

Propagasi/Perambatan rantai sisi aktif dari tiga sisi permukaan



- Degradasi kondisi padat sefalosporin terbukti bergantung pada jenis struktur kristal, bentuk amorf yang menunjukkan degradasi tercepat, serta tergantung kadar air dan suhu.
- Laju oksidasi asam askorbat dalam bentuk padat juga bergantung pada kadar air dan suhu, serta keberadaan oksigen di atmosfer.
- Secara umum, ketika degradasi terjadi pada domain air mikroskopis (kolam air mikroskopis) di dalam bahan padat, laju degradasi tergantung pada:
 - 1) kadar air bahan padat
 - 2) kelarutan obat yang diberikan dalam domain air, dan
 - 3) suhu.

Kadar air dipengaruhi oleh keberadaan eksipien higroskopis dan RH. Kelarutan, terutama obat yang dapat terionisasi, dalam domain air dapat dipengaruhi oleh eksipien. Suhu akan memengaruhi kelarutan obat dan nilai konstanta laju reaksi, yang keduanya meningkat dengan meningkatnya suhu.

- Degradasi kondisi padat sefalosporin terbukti bergantung pada jenis struktur kristal, bentuk amorf yang menunjukkan degradasi tercepat, serta kadar air dan suhu.
- Laju oksidasi asam askorbat dalam bentuk padat juga bergantung pada kadar air dan suhu, serta keberadaan oksigen di atmosfer.
- Secara umum, ketika degradasi terjadi pada domain air mikroskopis (kolam air mikroskopis) di dalam bahan padat, laju degradasi tergantung pada:
 - 1) kadar air bahan padat
 - 2) kelarutan obat yang diberikan dalam domain air, dan
 - 3) suhu.

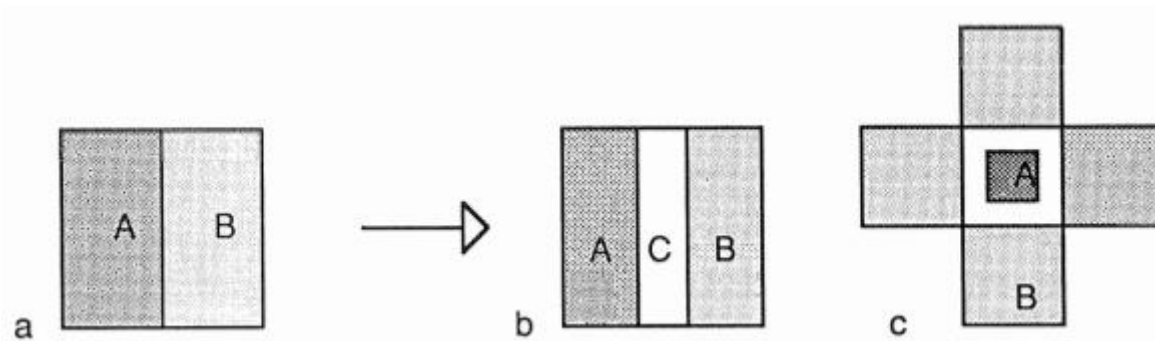
B. Interaksi zat padat

- Interaksi yang dikendalikan oleh difusi
 - Gambar slide berikut menunjukkan situasi di mana benda padat, A, bersentuhan dengan benda padat lainnya, B. Area kontak diasumsikan sebesar 1 cm². Diasumsikan bahwa A dapat bereaksi dengan situasi:



Tahapan dalam kinetika Jander.

- Ketika reaksi berlangsung (pada Gbr.), produk penguraian, C, akan terakumulasi di antara A dan B, dan pada waktu tertentu t



- senyawa A harus berdifusi ke permukaan senyawa B melalui lapisan senyawa C, setebal h cm agar reaksi dapat berlangsung.

- Massa jenis (densitas) B dilambangkan dengan ρ . Lapisan B setebal h cm akan mengandung $h\rho$ g B, sehingga:

$$\frac{dB}{dt} = D \frac{dh}{dt}$$

- Berdasarkan hukum pertama Fick, dB/dt berbanding terbalik dengan h , sehingga:

$$\rho \frac{dh}{dt} = \frac{q}{h}$$

atau

$$h \cdot dh = \left[\frac{q}{\rho} \right] dt$$

- Dintegrasikan menjadi:

$$h^2 = \left[\frac{2q}{\rho} \right] t = k' t \quad \text{atau}$$

$$h = [k' t]^{1/2}$$

- di mana $k' = 2q/\rho$. Apabila seperti yang ditunjukkan pada Gbr. 14, A dan B berbentuk kubus, dengan panjang sisi a_0 pada awalnya dan a pada waktu t , dan jika dikelilingi oleh A seperti yang ditunjukkan, maka:

$$h = a_0 - a$$

- Jumlah yg dipertahankan pada waktu ke t adalah:

$$(1 - x) = \left[\frac{a}{a_0} \right]^3 = \left[\frac{a_0 - a_0 + a}{a_0} \right]^3$$
$$= \left[1 - \frac{h}{a_0} \right]^3 = \left[1 - \frac{\{kt\}^{1/2}}{a_0} \right]^3$$

atau

$$\{1 - (1 - x)^{1/3}\}^2 = \frac{kt}{a_0^2}$$

dimana x adalah fraksi yang terurai

$$\ln(x/(1-x)) = kt$$

surface nucleation, Prout-Tompkins
equation

$$\{-\ln(1-x)\}^{1/n} = kt$$

n -dimensional nuclear growth
(Avrami)

$$1 - (1-x)^{1/n} = kt$$

n -dimensional nucleus growth

$$x^2 = kt$$

n -dimensional boundary reaction

$$(1-x)\ln(1-x) + x = kt$$

diffusion in one dimension

$$(1 - (1-x)^{1/3})^2 = kt$$

diffusion in two dimensions

diffusion in three dimensions

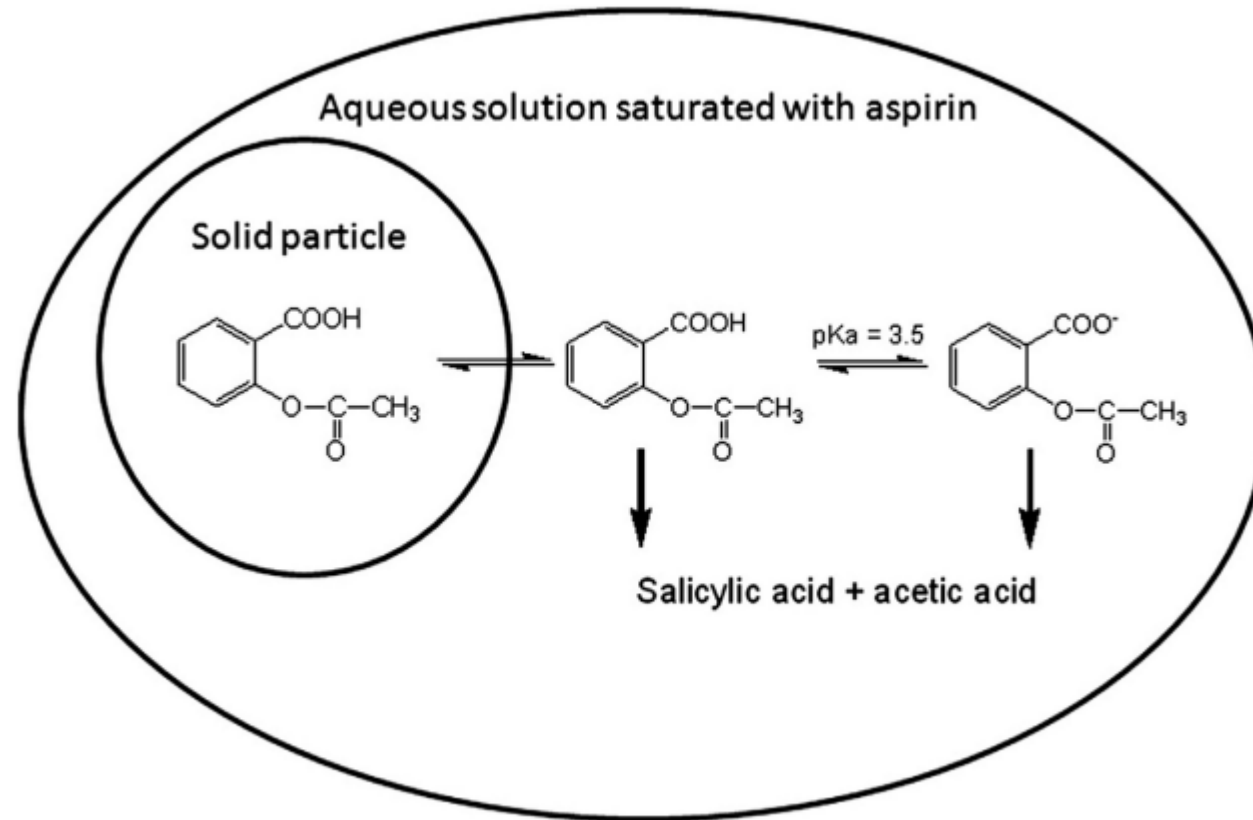
(Jander equation)

- Terlihat bahwa konstanta laju berhubungan dengan ukuran partikel, yaitu, semakin halus partikel, semakin besar konstanta lajunya. Contoh sistem jenis ini adalah sistem aspirin-natrium bikarbonat pada suhu yang lebih rendah.
- Pada suhu yang lebih tinggi, penguraian aspirin secara otomatis lebih tinggi daripada koefisien difusi.
- Model Jander tidak mungkin dapat diterapkan pada transformasi oligomorfis di mana reaksinya hanya $A \rightarrow B$ bukan $A + B \rightarrow C$

Interaksi pada Sediaan Padat Farmasi

- Dalam bentuk padat dalam tablet, aspirin terdegradasi dalam genangan air mikroskopis (kelembaban) sehingga laju degradasi meningkat seiring dengan meningkatnya kelembaban.
- Aspirin larut dalam genangan air mikroskopis yang dihidrolisis untuk membentuk asam salisilat dan asam asetat (lihat gambar slide selanjutnya).
Bau asam asetat yang lemah dari bentuk sediaan aspirin padat atau aspirin padat murni mengindikasikan adanya hidrolisis aspirin

Kolam air menjadi jenuh dengan aspirin dan ketika aspirin dihidrolisis, semakin banyak aspirin yang terlarut. Dalam keadaan padat, degradasi aspirin mengikuti kinetika orde nol semu.



- Nilai konstanta laju yang diamati (Eq. 3.6) maupun konsentrasi aspirin terlarut (yaitu fraksi yang terionisasi) bergantung pada pH. Sebagai contoh, degradasi aspirin dalam tablet akan bergantung pada higroskopisitas excipien yang digunakan dan kelembapan (yaitu kadar air tablet) serta pH larutan aspirin mikroskopis di dalam tablet. pH larutan air murni yang jenuh dengan aspirin mendekati 2.5, di mana obat tersebut memiliki stabilitas maksimum.
- Magnesium stearat adalah excipien yang umum digunakan dalam tablet. Magnesium stearat meningkatkan pH domain air menjadi sekitar 4.2.
- Selain hidrolisis, aspirin dapat mengasetilasi berbagai obat dan excipien, seperti kodein membentuk asetilkodein, asetaminofen (parasetamol) membentuk diasetilaminofen, dan polietilen glikol.

C. Uji stabilitas obat sediaan padat

- Sebagian besar obat berada dalam bentuk padat pada suhu kamar, dan sebagian besar obat diberikan dalam bentuk sediaan padat. Bentuk sediaan farmasi yang paling umum sejauh ini adalah tablet. Dengan demikian, evaluasi stabilitas zat padat merupakan aspek yang sangat penting dari stabilitas obat

- Bentuk sediaan padat sangat umum ditemui dalam industri farmasi dan pembuatan hampir semua bentuk sediaan padat melibatkan kerja dengan serbuk.
- Serbuk dapat digunakan sebagai produk akhir atau bisa juga sebagai perantara sebelum misalnya dikompresi menjadi tablet. Serbuk farmasi terdiri dari partikel padat dan udara, dan sering kali mengandung campuran bahan: bahan farmasi aktif (API) dan eksipien.
- Sifat-sifat solid-state sangat penting dalam pengembangan dan pembuatan produk farmasi, karena dapat secara langsung memengaruhi kualitas produk obat.

- Hal yang umum terjadi pada beragam jenis padatan farmasi adalah bahwa transformasi kondisi padat dapat menyebabkan efek terapeutik yang berkurang atau tidak dapat diprediksi. Perubahan tersebut dapat memengaruhi bahan farmasi aktif secara langsung (misalnya sifat fisikokimia yang berbeda dari berbagai bentuk) atau secara tidak langsung (memengaruhi stabilitas produk).
- Sehingga diperlukan untuk memahami, mengontrol, dan memantau perilaku zat padat selama proses pembuatan dan penyimpanan farmasi.
- Proses formulasi dan manufaktur memengaruhi struktur zat padat, dan harus dirancang sedemikian rupa sehingga produk memiliki sifat yang diinginkan dan tetap stabil selama penyimpanan. Metode analisis yang andal untuk karakterisasi solid-state sangat penting.

Uji Sediaan Padat

- Sifat fisik yang terkait dengan tablet adalah:
 - disintegrasi,
 - pelarutan,
 - kekerasan,
 - penampilan, dan
 - sifat-sifat terkait (termasuk pH pasta).
 - Untuk produk tablet khusus (misalnya, tablet kunyah), sifat organoleptik menjadi penting (kekenyalan dan rasa di mulut menjadi penting).

Uji Stres untuk Produk Obat

- Stress testing produk obat penting karena pada sebagian besar kasus obat murni tidak dapat diberikan tanpa eksipien fungsional maupun nonfungsional, dan oleh karena itu, zat obat akan diberikan sebagai campuran yang diformulasikan.
- Bentuk akhir dari formulasi dapat berupa padatan (misalnya, tablet, kapsul, bubuk,)

- Untuk menguji produk obat di bawah tekanan, empat jenis paparan berbeda yang relevan dengan formulasi oral padat menjelaskan potensi ketidakstabilan:

- 1) Suhu.

- 2) Kelembaban.

- 3) Lingkungan oksidatif.

- 4) Paparan cahaya.

- Metode skrining solid-state yang cepat adalah:
 1. differential scanning calorimetry (DSC)
 2. mikrokalorimetri isothermal
 3. mikroskop tahap panas (HSM)
 4. difraksi sinar-X serbuk (XRPD), NMR solid-state (ssNMR), atau
 5. spektroskopi inframerah yang ditransformasikan Fourier (FT-IR).

Metode-metode tsb tidak memberikan informasi rinci tentang mekanisme atau interaksi/degradasi (akar penyebab), tetapi dapat memberikan petunjuk pertama ke arah interaksi fisikokimia.

1. DSC membandingkan kurva yang diperoleh dari campuran fisik biner (1:1, m/m) dari masing-masing eksipien dengan obat murni.
 - Pergeseran titik leleh yang signifikan atau munculnya puncak endo/eksotermik baru atau variasi apa pun dalam entalpi yang sesuai dapat mengindikasikan interaksi atau ketidakcocokan tetapi karakterisasi lebih lanjut tidak mungkin dilakukan.
 - Interpretasi hasil DSC dapat menyesatkan dalam hal mencari penyebab utama.

2. Mikrokalorimetri isothermal memungkinkan deteksi laju panas yang diserap dan sinyal aliran pemanasan dalam kisaran μW . Aktivitas termal zat obat dan excipien diukur secara individual, dan kemudian output dari campuran dibandingkan dengan kurva non-interaksi yang dibuat dari masing-masing komponen.
3. HSM memungkinkan pemantauan secara efisien interaksi solid-state seperti kemungkinan pelarutan satu senyawa ke dalam senyawa lain yang dapat ditafsirkan secara keliru sebagai ketidakcocokan dengan metode DSC

4. Spektroskopi vibrasi (inframerah yang ditransformasikan Fourier, Raman, FT-IR) sensitif terhadap struktur dan lingkungan relatif senyawa organik. Efek seperti pembentukan hidrat, dehidrasi, perubahan polimorfik, atau transformasi ke dalam bentuk amorf dapat dengan mudah dideteksi.
5. Pengukuran XRPD dapat membantu mendeteksi ketidaksesuaian, yang terjadi selama proses manufaktur seperti kompresi dan granulasi basah dalam hal perubahan kristalinitas dan bentuk polimorfik.

6. NMR solid-state memungkinkan deteksi interaksi obat-eksipien dengan mengukur pergeseran kimia akibat perubahan kerapatan elektron pada interaksi atom karbon. Mobilitas molekul air juga dapat dideteksi, yang secara langsung berkorelasi dengan stabilitas zat obat.

Storage conditions for forced degradation on drug product

Storage condition	Testing interval (days)			
<i>Tablets</i>				
70 °C/80% RH (open)	(3)	7	15	(30)
70 °C (closed)	(3)	7	15	(30)
70 °C (NMP, closed)	(1)	3	(7)	
<i>Gelatin capsules or temperature sensitive drug products</i>				
50 °C/80% RH (open)		(7)	15	30
50 °C (closed)		(7)	15	30
50 °C (NMP, closed)	(3)	7	(15)	
<i>Photostability according to ICH</i>				
For example SUN-Test (ICH option 1)	(1)	3		

Note: () - optional testing interval, only analyzed if scientifically needed or not sufficient degradation obtained

A relative humidity of 80% RH can be easily obtained by using a desiccator filled with a saturated salt solution of KCl (solubility of KCl at 50 °C: 42.6 g/100 g of water and at 80 °C: 51.1 g/100 g of water)

Analytical testing for forced degradation studies on drug product

Test item	Description
Description (visual)	Change in color or aspect could be helpful to detect minor chemical changes
Assay (LC)	To be determined using an external reference standard. In addition, the mass balance should be verified by taking into account the impurity level obtained
Related impurities (LC)	The aim of the forced degradation is to lead to about 10–15% degradation
Chiral impurities (chiral LC or SFC)	Required in case that the compound is chiral and a conversion could be obtained in solid state
Water content (Karl Fischer [KF])	The amount of absorbed water can help to interpret the mode of degradation or the formation of a (mono/poly)-hydrated form microcoulometry should be used instead of KF in case of low water amounts (<0.5% (m/m))
Dissolution (UV or LC)	Verifying the dissolution rate in case the individual specimens are still intact (i.e., they can be used individually using USP2 (paddle) and not aggregated together under humid stress storage conditions)
Polymorphism (XRPD/Raman) TGA Differential scanning calorimetry (DSC)	In case that the compound has several polymorphic forms or hydrates and a conversion could occur into another form or salt

Stabilitas Obat-Pertemuan XIII

Stabilitas Obat Dalam Sediaan Semisolid

Dosen: apt. Maria Nathalia Intan Istianti, M.Farm.

Pendahuluan

- Sediaan semi solid merupakan bentuk sediaan yang memiliki sifat di antara bentuk sediaan padat dan cair, memiliki karakteristik reologi sehingga dapat dengan mudah diaplikasikan pada membran biologis dan dapat dipertahankan di tempat aplikasi untuk jangka waktu yang lama.
- Sediaan Semi solid dapat mengandung satu atau lebih bahan aktif dalam bentuk tersuspensi / terlarut, dalam inklusi kompleks, atau dalam keadaan terlarut
- Sediaan Semi solid diterapkan dioleskan pada kulit atau pada permukaan mata, secara nasal, vagina, rektal untuk efek lokal dan sistemik.

- Dapat mempertahankan integritas bentuk konsistensinya ketika tidak berada dalam kemasan.
- Bentuk sediaan semisolid adalah krim, gel, salep, pasta, supositoria, dan transdermal.

- Krim adalah sistem emulsi setengah padat yang mengandung basis pengemulsi yang digunakan dalam perawatan dermatologis dan dalam kecantikan.
- Sediaan krim memiliki daya acceptability baik dan dapat digunakan dengan aman pada kulit.
- Krim terdiri dari dua jenis: W/O dan O/W

- Salep adalah sediaan setengah pada digunakan secara topikal pada permukaan tubuh, meliputi kulit dan selaput lendir mata, vagina, anus, dan hidung.
- Salep obat mengandung obat yang dilarutkan, ditangguhkan, atau diemulsi dalam basis dasar.
- Salep digunakan secara topikal untuk beberapa tujuan, misalnya sebagai pelindung, antiseptik, emolien, antipruritik, keratolitik, atau astringen.
- Basis salep dapat berupa oligeaneous (hidrokarbon), serap, dapat dicuci air, dan larut dalam air.
- Berdasar tingkat aksinya mereka diklasifikasikan sebagai epidermal, endodermatik, atau diadermatik.

- Gel adalah sistem semipadat di mana fase cair diimobilisasi oleh jaringan tiga dimensi, terdiri dari struktur yang saling terkait, seperti jaring yang dihubungkan silang oleh zat pembentuk gel yang sesuai. sistem ini menunjukkan penampilan dan perilaku reologi padatan.
- Gel adalah massa yang koheren umumnya terdiri dari satu fase (minyak atau air) atau dua fase (minyak dan air).
- Sifat Fisik dan ikatan kimia antar molekul-molekul menyebabkan sistem bersifat relatif stabil dan terstruktur sehingga menurunkan mobilitas dan meningkatkan viskositas molekul.

- Pasta adalah sediaan kaku setengah padat yang mengandung proporsi yang tinggi (lebih dari 20%) dari bahan serbuk halus terhadap dasar salep konvensional.
- Serbuk seperti seng oksida, titanium dioksida, pati, kaolin, dan talk digabungkan dalam konsentrasi tinggi bahan pembawa lipofilik (berminyak)
- Ciri khas klinis yang umumnya dikaitkan dengan pasta adalah kualitas penyerapan eksudat melalui sifat serbuk atau komponen penyerap lainnya.
- Karena sifat fisik kaku pasta tidak cocok untuk diaplikasikan pada bagian tubuh yang berbulu.

.

- Sediaan transdermal merupakan peningkatan teknologi salep, krim, dan gel yang dirancang untuk mengantarkan obat secara sistemik.
- Teknologi ini sering dilakukan dengan penambahan penetration enhancer ke dalam bahan pembawa topikal. Peningkat penetrasi termasuk dimetil sulfoksida, etanol, propilen glikol, gliserin, PEG, urea, dimetilasetamida, natrium lauril sulfat, poloxamers, Spans, Tweens, lesitin, terpen, dan banyak lainnya.
- Sediaan transdermal yang umumnya dibentuk adalah organogel lesitin Pluronic, terdiri dari gel Pluronic (poloxamer) F127 (konsentrasi 20% atau 30%) dicampur pada rasio sekitar 1: 5 dengan campuran bagian yang setara dari isopropil palmitat dan lesitin. Bahan pembawa gel ini membantu penetrasi cepat dari obat aktif melalui kulit.

- Suppositoria adalah benda padat dengan berbagai ukuran, berat, dan bentuk yang sesuai untuk dimasukkan ke dalam rongga tubuh, yang meliputi rektum, vagina, atau uretra, baik efek lokal maupun sistemik.
- Suppositoria meleleh, melunak, atau larut pada suhu tubuh.

Table 23.1 Various types of ointment bases

<i>Types of ointment bases</i>	<i>Characteristics</i>	<i>Applications</i>	<i>Examples</i>
Hydrocarbon/ oleaginous	<ul style="list-style-type: none"> • Anhydrous • Water insoluble • Not water washable • Form occlusive film on skin 	<ul style="list-style-type: none"> • Incorporation of hydrophobic drugs 	<ul style="list-style-type: none"> • Petrolatum • Wax • Synthetic esters, for example, glycerol monostearate
Absorption	<ul style="list-style-type: none"> • w/o emulsions or oleaginous bases that allow incorporation of aqueous solution to form w/o emulsions • Not easily water washable 	<ul style="list-style-type: none"> • Emollients 	<ul style="list-style-type: none"> • Anhydrous: hydrophilic petrolatum and anhydrous lanolin • w/o emulsion: lanolin and cold cream
Emulsion	<ul style="list-style-type: none"> • o/w emulsions • Leave a hydrophobic film on the surface of the skin when water evaporates 	<ul style="list-style-type: none"> • Drug carriers • Foundation for makeup 	<ul style="list-style-type: none"> • Hydrophilic ointment • Vanishing cream
Water soluble	<ul style="list-style-type: none"> • Hydrophilic polymer (e.g., PEG) mixture 	<ul style="list-style-type: none"> • Drug carriers 	<ul style="list-style-type: none"> • PEG 400 + PEG 4000 in 40:60 ratio • Propylene glycol + ethanol with 2% w/w HPC

Table 23.2 A typical composition of hydrophilic ointment

<i>S. No.</i>	<i>Component</i>	<i>Function</i>	<i>Content (% w/w)</i>
1.	White petrolatum	Oil base of o/w emulsion	25
2.	Stearyl alcohol	Hydrophobic, oil soluble component, used as an emollient, emulsifier, and thickener	25
3.	Propylene glycol	Hydrophilic viscous liquid used in the aqueous phase to increase viscosity	12
4.	Sodium lauryl sulfate	Surfactant/emulsifier	1
5.	Water	Aqueous base of o/w emulsion	37

Table 23.3 A typical composition of vanishing cream

<i>S. No.</i>	<i>Component</i>	<i>Function</i>	<i>Content (% w/w)</i>
1.	Stearyl alcohol	Oil base of o/w emulsion	14
2.	Other hydrophobic ingredients, for example, cetyl esters wax, glyceryl monostearate, and polyoxyethylene stearyl ether	Emollient, emulsifier, and/or thickener	10
3.	Surfactant	Emulsifier	1
4.	Water	Aqueous base of o/w emulsion	65
5.	Sorbitol	Water-soluble component, used as a humectant and thickener	10

Table 23.4 A typical composition of water-soluble base

<i>S. No.</i>	<i>Component</i>	<i>Function</i>	<i>Content (% w/w)</i>
Base with low (< 5% w/w water incorporation capacity)			
1.	PEG 400	Nonaqueous, hydrophilic base that is liquid at room temperature	40
2.	PEG 4,000	Nonaqueous, hydrophilic base that is solid at room temperature	60
Base with higher (> 5% w/w water incorporation capacity)			
1.	PEG 400	Nonaqueous, hydrophilic base that is liquid at room temperature	47.5
2.	PEG 4,000	Nonaqueous, hydrophilic base that is solid at room temperature	47.5
3.	Cetyl alcohol	Hydrophobic component	5.0

Laju difusi pada krim, salep, dan gel, dan semi-padatan lainnya dapat ditentukan oleh berikut ini:

1. Permeasi transdermal, melalui stratum korneum
2. Perembesan antar sel, melalui stratum korneum
3. Perembesan transappendaged, melalui folikel rambut dan kelenjar sebaceous dan keringat

A. Stabilitas sediaan semisolid

1. Stabilitas Kimia Obat

Apabila agen terapeutik rentan terhadap hidrolisis, penggabungan ke dalam formulasi berbasis air (krim O/W) dapat menyebabkan degradasi obat dan sehingga umur simpan lebih pendek. Masalah ini dapat dielakkan dengan memasukkan obat ke dalam dasar salep hidrofobik. Contoh: umur simpan hidrokortison lebih panjang dalam formulasi salep daripada krim O/W.

2. Efek penggabungan fisik agen terapeutik ke dalam basis salep terhadap sifat reologi produk yang diformulasikan tergantung pada:
 - a. konsentrasi obat yang dibutuhkan
 - b. Sifat fisik agen terapeutik: ukuran partikel, bentuk
 - c. komposisi kimia
 - d. viskositas basis.

Sebuah basis yang dipilih akan menghasilkan produk yang mungkin mudah diaplikasikan pada tempat yang dibutuhkan. Mengingat kandungan obat yang tinggi sehingga hal di atas penting dalam sediaan pasta

3. Warna, bau dan tekstur yang dapat diterima
4. Konsistensi bentuk sediaan yang seragam (tidak memisah)
5. Pelepasan obat dari basis
6. Homogenitas fase internal ke dalam fase eksternal

Atribut kualitas dari sediaan obat semipadat yg dievaluasi:

1. Stabilitas fisik, dalam hal tidak adanya pemisahan fase emulsi, kapan berlaku, dan homogenitas penampilan/warna.
2. Identitas obat, kemurnian, kandungan, dan keseragaman kandungan. Isi obat per satuan massa bentuk sediaan dan pengotor/zat terkait dari bahan obat menunjukkan potensi dan kemurniannya.
3. Laju pelepasan obat menggunakan uji in vitro.
4. Viskositas formulasi.
5. Isi minimum wadah dan volume atau dosis yang dapat diberikan.
6. Meskipun bentuk sediaan ini tidak diharuskan steril, kandungan mikroba dari spesies bakteri tertentu, seperti *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa* harus dikontrol.

B. Faktor yang berpengaruh pada stabilitas sediaan semisolid

1. Sifat kimia dari bahan aktif dan eksipien
2. Ukuran partikel
3. Suhu
4. Viskositas
5. Bentuk zat fisik aktif
6. Kelarutan
7. pH
8. Lingkungan (air, udara dan kontaminan)

C. Uji stabilitas obat sediaan semisolid

1. Uji Organoleptik (bau, warna, tekstur)
2. Uji Disolusi
3. Uji Daya lekat
4. Uji Daya Sebar
5. Uji pH

Table 12 Factors for Evaluation of Semisolids

Stability of the active ingredient(s)

Stability of the adjuvants

Visual appearance

Color

Odor (development of pungent odor or loss of fragrance)

Viscosity, extrudability

Loss of water and other volatile vehicle components

Phase distribution (homogeneity or phase separation, bleeding)

Particle size distribution of dispersed phases

pH

Texture, feel upon application (stiffness, grittiness, greasiness, tackiness)

Particulate contamination

Microbial contamination and sterility (in the unopened container and under conditions of use)

Release and bioavailability

Kuliah Stabilitas Obat-Pertemuan V

STABILITAS OBAT SEDIAAN BIOLOGI DAN BIOTEKNOLOGI

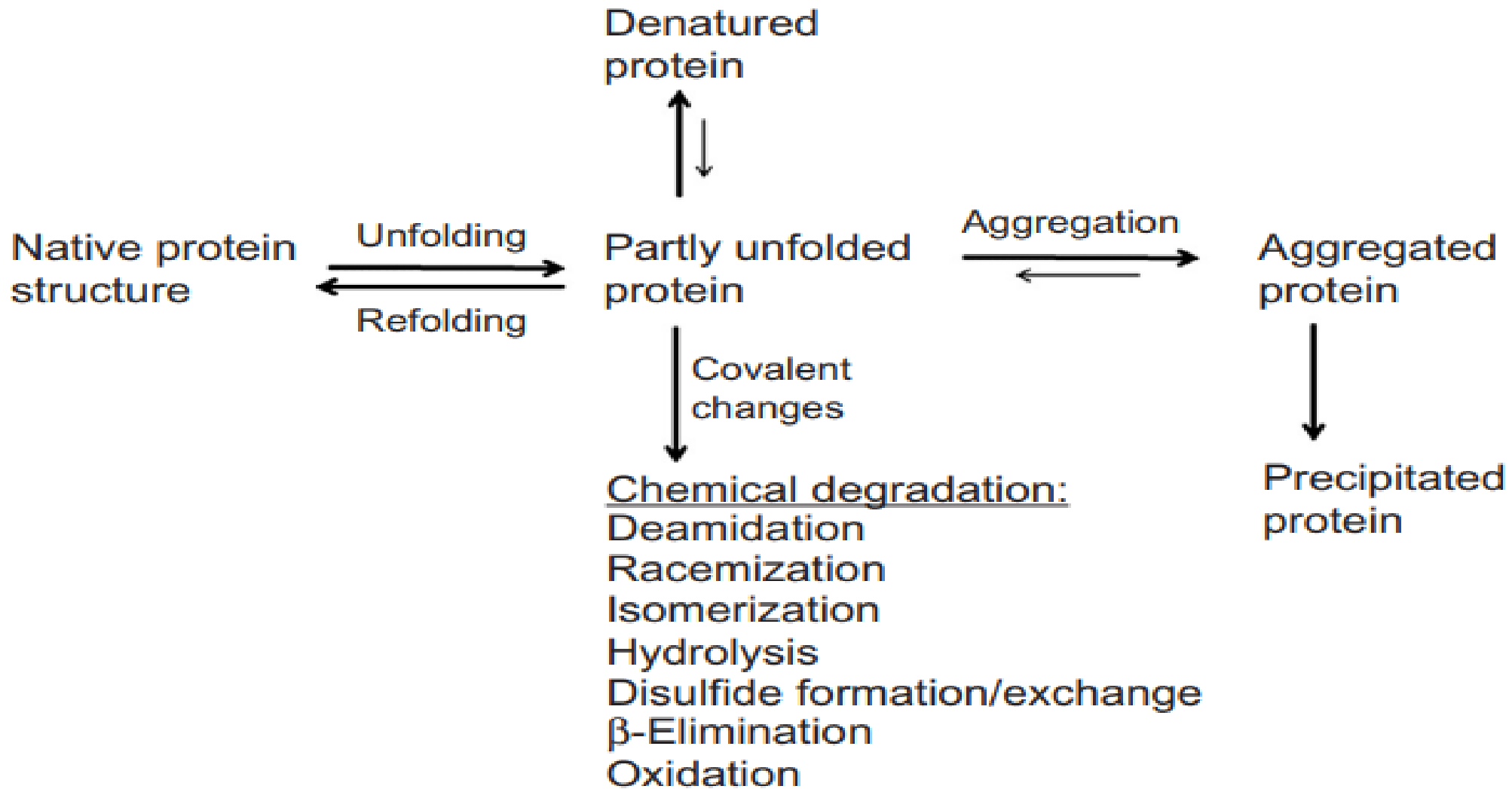
Dosen: apt. Maria Nathalia Intan Istianti, M.Farm.

a. Stabilitas Protein

- Struktur protein utama mengacu pada urutan asam amino dari rantai polipeptida. Asam Amino disatukan oleh ikatan kovalen yang relatif kuat.
- Struktur sekunder mengacu pada substruktur senyawa yang teratur, seperti alfa heliks dan lembaran beta. Struktur sekunder dipegang disatukan oleh ikatan hidrogen yang relatif lemah.
- Struktur tersier adalah struktur tiga dimensi dari satu molekul protein di mana molekul hidrofobik terkubur di dalam struktur protein dan disatukan oleh interaksi hidrofobik yang relatif lemah. Stabilitas ditingkatkan diperoleh melalui jembatan garam, ikatan hidrogen, dan ikatan kovalen disulfida.
- Struktur protein kuarterner adalah struktur tiga dimensi dari protein multi-subunit. Struktur kuartener disatukan oleh jembatan garam, ikatan hidrogen, dan atau ikatan disulfida.

- Peptida dan protein mengalami degradasi kimiawi dengan cara yang sama seperti obat dengan berat molekul rendah.
- Selain degradasi kimiawi, peptida dan protein dapat mengalami degradasi fisik

Jalur degradasi utama protein



CHEMICAL DEGRADATION

- Degradasi kimiawi peptida dan protein terjadi melalui mekanisme yang mirip dengan degradasi molekul obat kecil, dan dipengaruhi oleh suhu dan pH. Degradasi protein juga dipengaruhi oleh komposisi, urutan, dan konformasi asam amino.
- 1) Deamidasi adalah hidrolisis rantai samping amida dalam residu asparagin atau glutamin untuk membentuk asam karboksilat bebas. Deamidasi adalah reaksi yang dikatalisis oleh asam/basa tertentu yang menampilkan pH dengan stabilitas optimal. Insulin adalah contoh obat yang mengalami deamidasi dalam larutan air

- 2) Semua residu asam amino kecuali glisin memiliki atom karbon kiral dan tunduk pada rasemisasi dan isomerisasi yang dikatalisis oleh asam/basa spesifik.
 - 3) Hidrolisis nonenzimatik dari ikatan peptida dalam struktur primer protein (yaitu fragmentasi protein) melepaskan polipeptida. Ikatan asam aspartat seperti ikatan peptida AspGly dan AspPro adalah jenis yang paling rentan terhadap pembelahan hidrolitik, terutama pada ujung-C dan kemudian pada N-terminus.
- Proteolisis adalah hidrolisis protein menjadi polipeptida yang lebih kecil dan/atau asam amino.

- 3) Pembentukan disulfida atau perubahan ikatan disulfida (misalnya, pengacakan ikatan disulfida) dapat menyebabkan perubahan struktur sekunder atau tersier dan hilangnya aktivitas biologis. Sebagai contoh, insulin manusia memerlukan pembentukan ikatan disulfida intra dan antar rantai yang benar agar dapat berfungsi dengan baik.
- 4) Eliminasi β dapat terjadi pada amino yang memiliki rantai samping β seperti Cys, Ser, Thr, Phe, dan Lys, dan reaksi dipengaruhi oleh pH, suhu, dan keberadaan ion logam (dapat memiliki efek yang signifikan pada stabilitas dan biologis aktivitas protein seperti imunoglobulin) Inaktivasi protein pada suhu tinggi dapat disebabkan oleh eliminasi β ikatan disulfida residu sistein.

5) Oksidasi adalah salah satu jalur degradasi utama peptida dan protein dan terjadi ketika radikal oksigen bereaksi dengan asam amino tertentu seperti atom belerang dari Methionine dan Cysteine dan cincin aromatik Histidin, Triptopan, dan Tyrosin.

PHYSICAL DEGRADATION

Degradasi fisik peptida dan protein melibatkan perubahan pada struktur sekunder, tersier, atau kuartenernya.

- 1) Denaturasi dapat disebabkan oleh peningkatan suhu, perubahan pH yang mengubah ionisasi asam karboksilat dan asam amino, perubahan kekuatan ionik, dan perubahan dari media larutan air ke larutan organik. Denaturasi sering mengarah ke hilangnya aktivitas biologis tertentu.

2) Agregasi dapat disebabkan oleh penataan ulang gugus protein hidrofobik sehingga dua atau lebih molekul protein berasosiasi untuk membentuk agregat yang mungkin dapat menyebabkan pengendapan.

3) Adsorpsi protein antar muka dapat meningkatkan agregasi dan presipitasi.

Baik denaturasi maupun agregasi dapat terjadi dapat dibalik, meskipun paling sering tidak dapat dipulihkan.

- Stabilitas fisik yang ditingkatkan (*enhanced*) dapat diperoleh melalui pencegahan atau pengurangan adsorpsi protein ke permukaan dan meminimalkan paparan protein ke udara.
- Polialkohol seperti sorbitol dan gliserol dapat mengikat permukaan protein dan melindungi struktur tiga dimensinya. Eksipien lain dapat meningkatkan stabilitas protein dengan melindungi hidrasinya atau dengan beberapa mekanisme lain. Penting juga untuk menyesuaikan pH dan kadar garam dari larutan protein dan peptida berair.

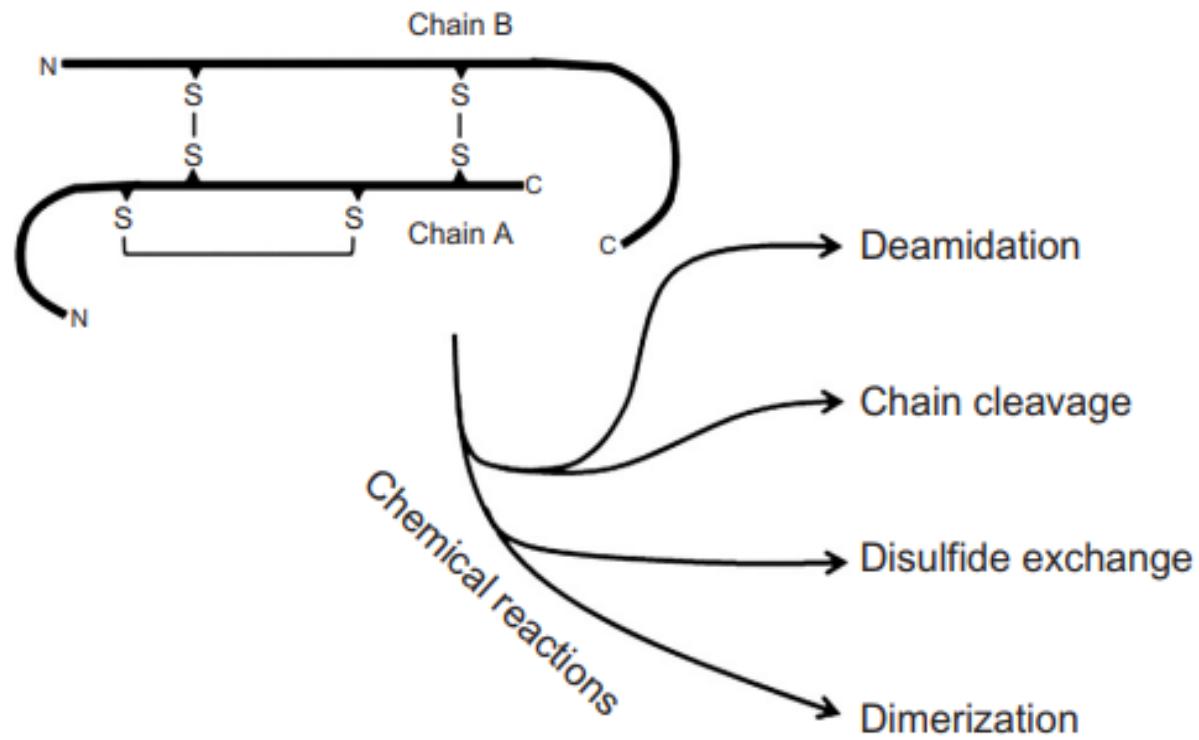
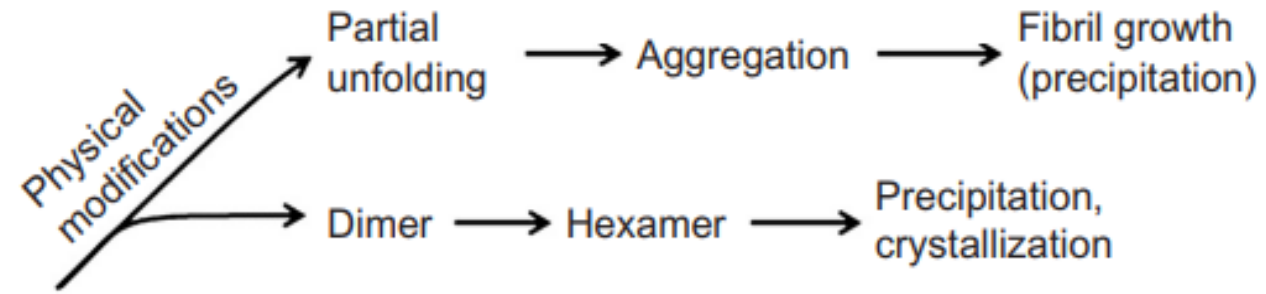
INSULIN

- Molekul insulin manusia (MW 5808 g/mol) terdiri dari 52 residu asam amino dalam dua rantai polipeptida, rantai A (21 residu) dan B (31 residu) yang dihubungkan oleh dua ikatan disulfida selain satu loop disulfida dalam rantai A.
- Insulin dicirikan sebagai protein berbentuk globular. Insulin sedikit larut dalam air tetapi praktis tidak larut dalam pelarut organik seperti etanol.

- Stabilitas insulin telah dievaluasi baik dalam larutan air maupun dalam bentuk padat.
- Insulin dari sumber selain manusia (misalnya, insulin sapi dan babi) memiliki struktur primer yang sedikit berbeda, tetapi pada dasarnya memiliki struktur sekunder dan tersier yang sama. Struktur kuartener dibentuk melalui asosiasi diri monomer insulin.
- Monomer insulin hanya ada dalam larutan yang sangat encer. Dalam larutan yang lebih pekat (seperti kebanyakan sediaan farmasi), dimer terbentuk dan, dalam kondisi tertentu dan terutama jika terdapat ion seng, tiga dimer akan bergabung sendiri untuk membentuk heksamer. Heksamer insulin kristal adalah bentuk padat yang paling umum ditemukan dalam produk farmasi.

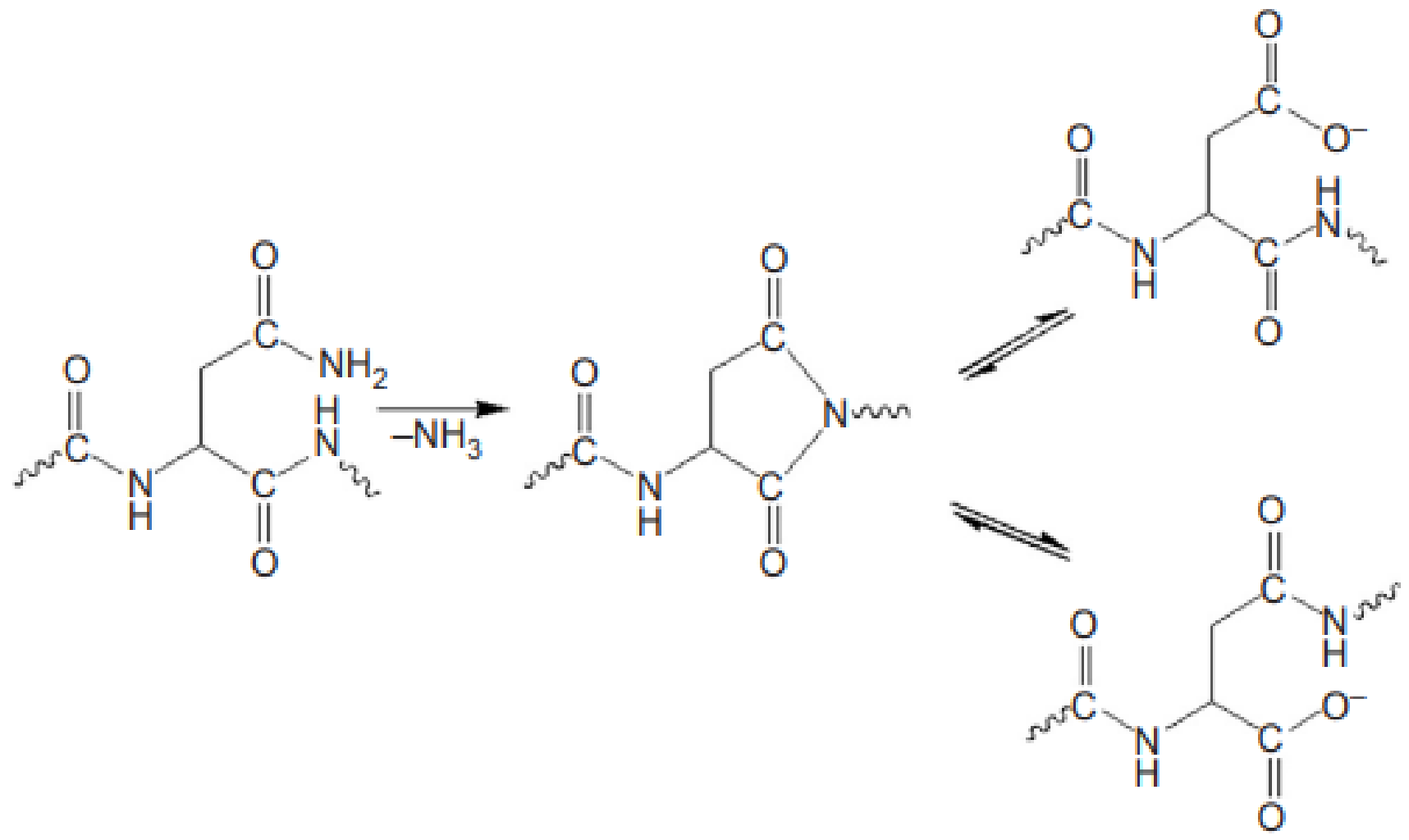
Modifikasi Fisik

- Protein globular, seperti insulin, cenderung membentuk struktur bola yang hidrofilik dengan molekul lipofilik di dalam strukturnya. Ketika larutan insulin berair bersentuhan dengan permukaan hidrofobik (yaitu, air-udara atau air-plastik), struktur insulin tiga dimensi cenderung terbuka menghasilkan interaksi hidrofobik (yaitu, agregasi) dari rantai insulin yang parsial tidak terlipat dengan hasil presipitasi fibril insulin.
- Penambahan kecil lesitin dan/atau ion logam seperti Ca^{++} dan Zn^{++} dapat mencegah pembentukan fibril insulin dalam larutan insulin encer.



Reaksi Kimia

Dua mekanisme degradasi kimiawi utama adalah hidrolisis (yaitu, deamidasi dan pembelahan rantai) dan reaksi antarmolekul (yaitu, pembentukan dimer dan polimer insulin yang terhubung secara kovalen). Untuk larutan atau suspensi insulin dalam air, dalam kondisi netral atau basa lemah, deamidasi berlangsung melalui perantara imida siklik.



- Pembelahan hidrolitik rantai A diamati dalam suspensi insulin kristal rhombohedral berair dengan adanya ion seng bebas.
- Reaksi antarmolekul berlangsung secara umum pada tingkat yang jauh lebih lambat daripada reaksi hidrolitik. Selain dimer insulin kovalen, oligomer, dan polimer, insulin diketahui membentuk produk kovalen insulin-protamin dalam sediaan farmasi yang mengandung protamin.
- Stabilitas insulin maksimum terhadap hidrolisis dan pembentukan oligomer dan polimer berada pada pH antara 6 dan 7.

- Jalur degradasi utama insulin dalam formulasi parenteral adalah hidrolisis.
- Produk deamidasi pada dasarnya memiliki potensi sebagai molekul insulin yang utuh. Tingkat deamidasi selama masa simpan produk (2 tahun pada 2-8 °C) adalah $\leq 7\%$, menghasilkan perubahan potensi yang tidak signifikan.
- Hidrolisis rantai peptide menghasilkan produk yang hanya memiliki sekitar 2% potensi insulin. Namun, ketika disimpan pada suhu 28C, penurunan potensi kurang dari 5% selama masa simpan produk

b. Protokol Uji Stabilitas

Protokol Uji Stabilitas adalah Dokumen yang menjelaskan alasan, tujuan, metodologi, dan metode statistik dari uji stabilitas yang menentukan syarat dan kondisi di mana uji stabilitas harus dilaksanakan.

5.1.1 PARACETAMOL TABLET 500 MG PACKED IN PVC BLISTER OF 10 TABLETS

1. Purpose

To evaluate stability of product due to the scaling up from the Research and Development to the Manufacturing Site.

2. Test Design

The product is packed in PVC blister and will be stored according to the storage condition mentioned in the manufacturing instruction

2.1 Test Material

- Push-through foil
Alufoil of 20 micron thickness, heat-seal lacquered, PVC layered (8 g/m²), hard temper, bright side finish silver-tinted.
- Forming foil
PVC foil of 250 micron thickness.

Batch No.	Packaging type	Storage Condition/Period
001	PVC Blister	Long term (60 months); Accelerated (6 months)
002	PVC Blister	Long term (60 months); Accelerated (6 months)
003	PVC Blister	Long term (60 months); Accelerated (6 months)

2.2 Testing Plan

2.2.1 Storage condition and sampling intervals

Paracetamol tablet is filled and sealed in PVC blister, 10 blisters are packed in carton folding box and stored at the following storage condition:

Storage Condition	Sampling Intervals
Long term 30°C/75% RH	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60 months
Accelerated 40°C/75% RH	0, 1, 3, 6 months

The detailed schedule is attached.

2.2.2 Testing and Test Criteria

QA/QC Dept. is responsible for storing and testing the sample in accordance with the storage condition and the valid test method.

The samples are taken out of the storage prior to the planned testing date, and kept at 5°C until the time for analysis.

The analytical work should be concluded not later than 4 weeks after the samples have been out of storage.

The testing procedure is: No. XXXX and the parameters to be tested are as follows:

- a. Physical test
 - appearance
 - average weight
 - dissolution
 - disintegration time
 - hardness
 - friability
 - water content
- b. Content : Paracetamol
- c. Degradation Product : p-aminophenol

3. Number of Samples (of one batch / storage condition)

Accelerated Test

- Appearance	:	0*	tablets
- water content	:	10	tablets
- disintegration	:	6	tablets
- dissolution	:	6	tablets
- content & impurity	:	10	tablets
- hardness	:	10	tablets
- friability	:	50	tablets
		= 92	tablets ~ rounded to 100 tablets

Number of testing : 4 times

Quality needed

= 4 x 100 tablets

= 400 tablets

= 40 blisters of 10 tablets

= 4 boxes

Long Term Stability Study

- Appearance	:	0*	tablets
- water content	:	10	tablets
- disintegration	:	6	tablets
- dissolution	:	6	tablets
- content & impurity	:	10	tablets
- hardness	:	10	tablets
- friability	:	50	tablets
		= 92	tablets ~ rounded to 100 tablets

* = observation made on tablets allocated for other tests

Number of testing: 9 times

Quality needed

= 9 x 100 tablets

= 900 tablets

= 90 blisters of 10 tablets

= 9 boxes

Total for long term and accelerated stability studies = 4 boxes + 9 boxes = 13 boxes of 10 blisters

4. Report Content :

1. Responsibility
2. Summary
3. Objective
4. Test Material
5. Composition
6. Packaging
7. Storage condition and testing materials (Schedule)
8. Analytical Procedures
9. Reference Standard
10. Results
 - 10.1. Physical Stability
 - 10.2. Chemical Stability
 - 10.2.1. Stability under long term storage condition
 - 10.2.2. Stability under accelerated storage condition
11. Discussion/Conclusion
12. Test result in tabular form

Approved by :

Checked by:

Prepared by :

5.1.2. Schedule for Stability Study
Paracetamol Tablet 500 mg

Dated:
 02.07.1997

Storage		Schedule		
		Batch No.	Batch No.	Batch No.
Period	Condition	001	002	003
Initial	Accelerated	July 02, 1997	July 09, 1997	July 16, 1997
	Long term	July 04, 1997	July 12, 1997	July 18, 1997
1 Month	Accelerated	Aug 02, 1997	Aug 09, 1997	Aug 16, 1997
3 Months	Accelerated	Oct 02, 1997	Oct 09, 1997	Oct 16, 1997
	Long term	Oct 04, 1997	Oct 12, 1997	Oct 18, 1997
6 Months	Accelerated	Jan 02, 1998	Jan 09, 1998	Jan 16, 1998
	Long term	Jan 04, 1998	Jan 12, 1998	Jan 18, 1998
9 Months	Long term	Apr 04, 1998	Apr 12, 1998	Apr 18, 1998
12 Months	Long term	Jul 04, 1998	Jul 12, 1998	Jul 18, 1998
18 Months	Long term	Jan 02, 1999	Jan 12, 1999	Jan 18, 1999
24 Months	Long term	Jul 04, 1999	Jul 12, 1999	Jul 18, 1999
36 Months	Long term	Jul 04, 2000	Jul 12, 2000	Jul 18, 2000
48 Months	Long term	Jul 04, 2001	Jul 12, 2001	Jul 18, 2001
60 Months	Long term	Jul 04, 2002	Jul 12, 2002	Jul 18, 2002
Remarks : Accelerated : 40°C ± 2C/75% RH ± 5% RH Long term : 30C ± 2C/75% RH ± 5% RH				

Approved by:

Checked by:

Prepared by:

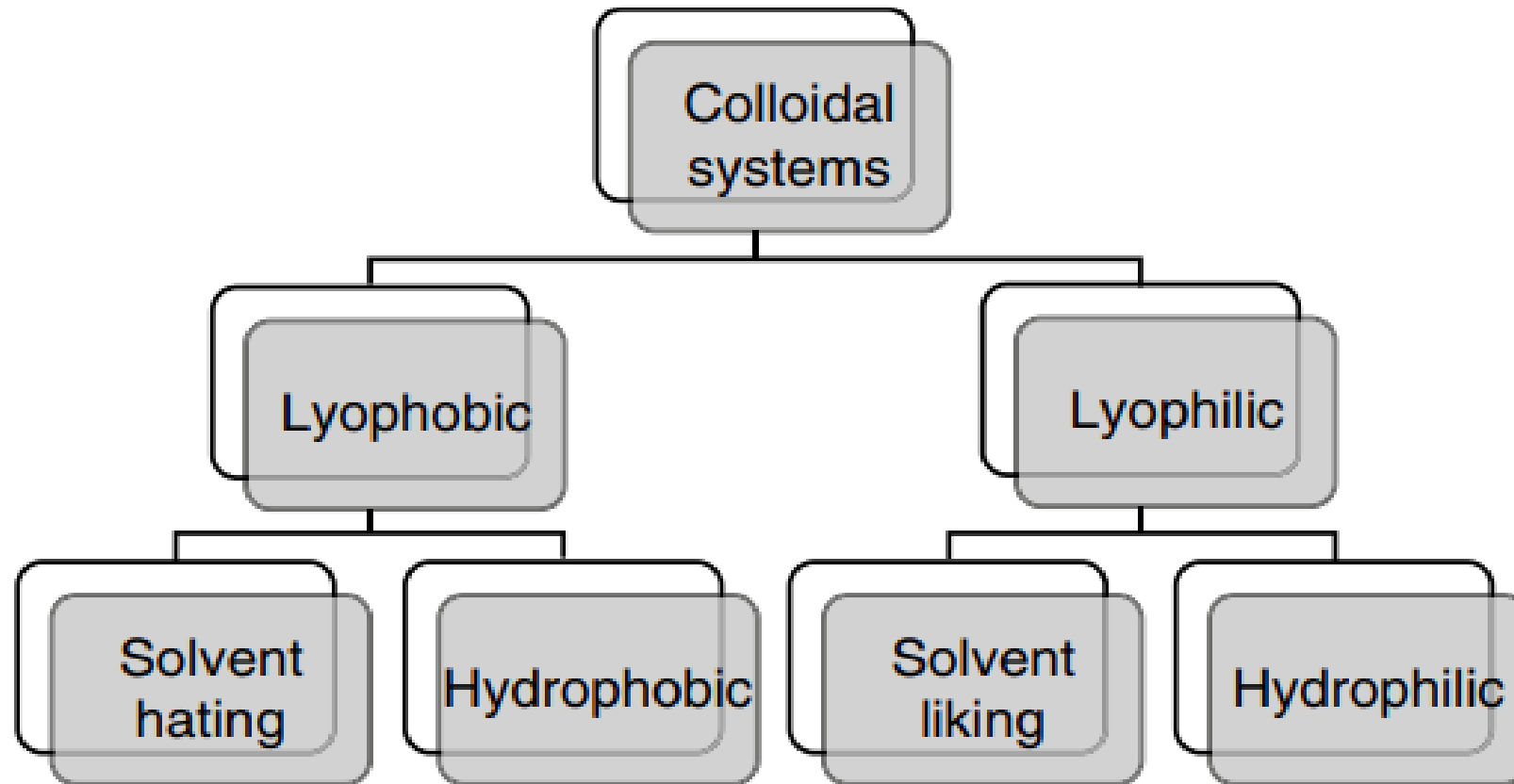
c. Metode Uji Stabilitas

1. Extrapolation from Real-Time Data
2. Shelf-Life Estimation from Temperature-Accelerated Studies
 - a. Estimation of Shelf Life Using Accelerated-Test Data at a Single Level of Temperature
 - b. Estimation of Shelf Life under Temperature-Fluctuating Conditions

Stabilitas Obat-Pertemuan XIV
STABILITAS OBAT SEDIAAN NANOTEKNOLOGI

Dosen: apt. Maria Nathalia Intan Istianti, M.Farm.

Klasifikasi Sistem Dispersi Kolloidal



Sistem Dispersi Koloidal

Dispersion medium	Solid, S	Liquid, L	Gas, G
Solid	Solid suspension (bone wood, various composite materials)	Emulsion (opals, pearls)	Foam (loofah, bread, styrofoam)
Liquid	Liquid suspension (blood, polymer latex, ink)	Emulsion (milk, rubber, crude oil, shampoo)	Foam (detergent foam, beer foam)
Gas	Aerosol (smokes, dust aerosols)	Aerosol (fog, sprays)	–
Biopolymers	Biological media	–	–
Hydrophilic gels	Chromatography materials	Gelatin, celluloses	–
Conjugated colloids	Surfactants, microemulsions, biological membranes, liposomes	–	–

Sistem Dispersi Nano-Koloidal

Sistem dispersi diklasifikasikan menurut ukuran partikel:

- i. molekuler (ukuran partikel $<1\text{nm}$)
- ii. koloid (ukuran fase dispersi $1\text{-}500\text{ nm}$)
- iii. dispersi kasar (ukuran partikel $>500\text{ nm}$)

- Partikel koloid (nanosfer, nanokapsul, liposom, dll.) dapat diberikan secara intravena, oral, transdermal, subkutan, dan intramuskular.
- Pemberian intravena nanopartikel koloid adalah rute pemberian yang ideal, meskipun ada masalah, contoh: aktivasi MPS (mononuclear phagosit system) disebabkan kurangnya kontrol karakteristik fisikokimia partikel (misalnya, ukuran dan distribusi ukuran), toksisitasnya, dan kualitas endotel vaskular pada target area.

Gaya yang muncul dalam interaksi sistem nanokoloid dan partikel:

- a. Interaksi van der Waals atau gaya elektromagnetik (gaya tarik-menarik)
- b. Gaya elektrostatik (gaya tolak)
- c. Gaya Born (gaya tolak) – jarak pendek
- d. Gaya sterik (gaya tolak) karena molekul yang teradsorpsi (terutama makromolekul) di permukaan partikel
- e. Gaya hidrasi solvasi

Stabilitas Sistem Dispersi Nanokoloid:

Stabilitas sistem koloid berhubungan dengan:

1. Perbedaan densitas antara partikel terdispersi (ρ_1) dan media (ρ_2) disperse
2. Ukuran partikel (α)
3. Viskositas (n).

Hukum Stokes: laju sedimentasi atau creaming (v) dari sebuah partikel berbentuk bola dalam media cair dengan viskositas (n)

Persamaan Hukum Stokes

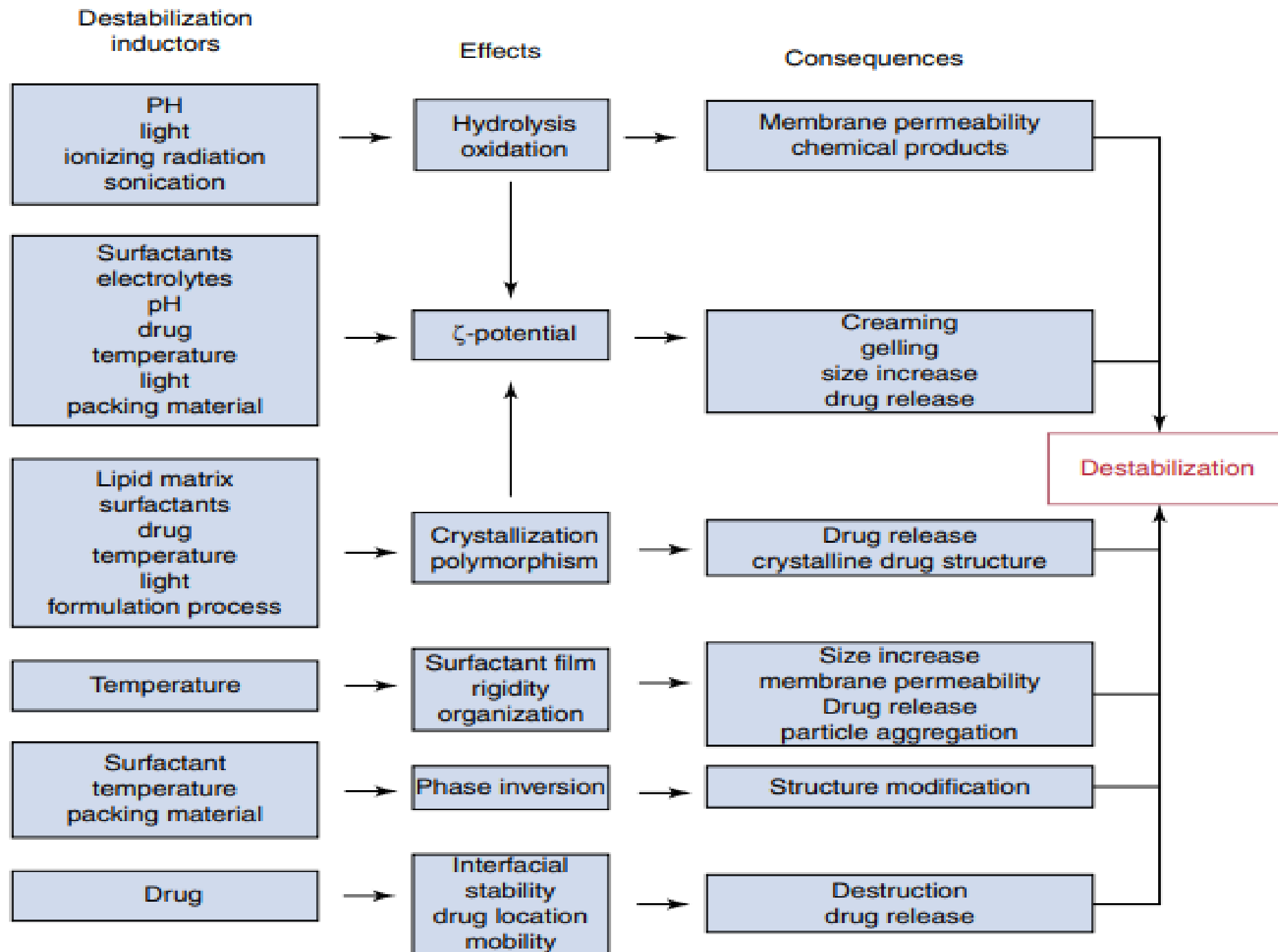
- α : Jarak partikel
- ρ_1 : Densitas partikel dispersi
- ρ_2 : Densitas media dispersi
- g : standar gravitasi

$$v = \frac{2g\alpha^2(\rho_1 - \rho_2)}{9\eta}$$

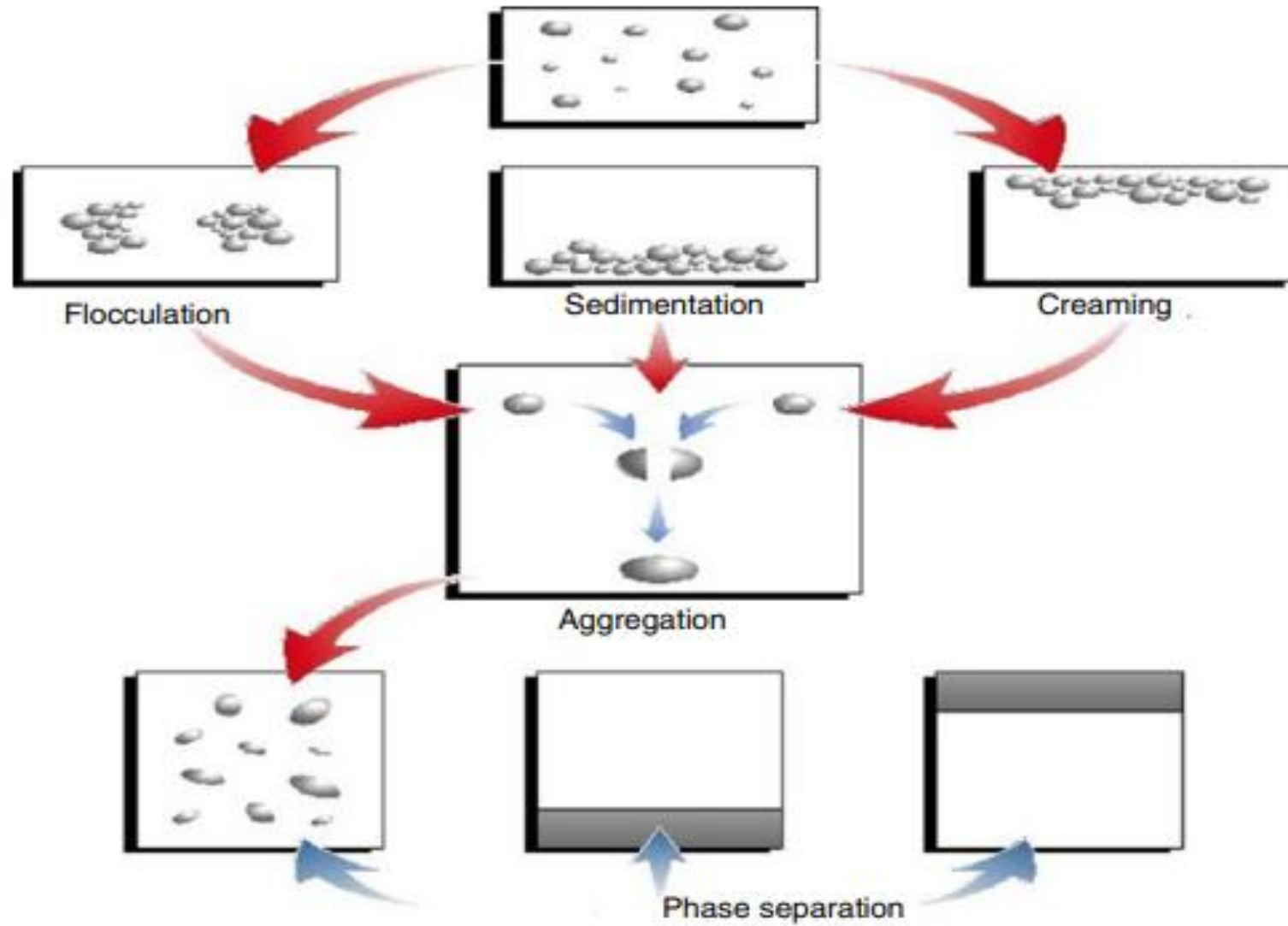
Stabilitas Sediaan Nano Teknologi:

Sistem Dispersi:

- a. Penurunan ukuran partikel menyebabkan sistem yang tidak stabil (peningkatan surface charge) >>>> Penggunaan stabilator (poloxamer, lecitin, polimer selulosa) untuk menghindari aglomerasi dan Ostwald ripening
- b. densitas fase padat
- c. Viskositas
- d. Keseragaman ukuran partikel
- e. Presipitasi
- f. Flokulasi
- g. Ostwald ripening



Destabilisasi sistem dispersi koloid



- Kata 'Nano' berasal dari bahasa Latin, yang berarti kerdil. Kisaran ukuran ideal yang ditawarkan oleh nanoteknologi mengacu pada seperseribu juta dari unit tertentu; dengan demikian, nanometer adalah seperseribu juta dari satu meter (yaitu, $1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$).
- Cabang nanoteknologi adalah ilmu pengetahuan yang secara khusus berurusan dengan proses yang terjadi pada tingkat molekuler dan dengan ukuran skala panjang nano (Gadad et al. 2014).

Karakteristik Nano Partikel

1. Ukuran Partikel
2. Surface charge
3. Bentuk kristal & Komponen penyusun nano partikel
4. Sifat termal nanopartikel berfokus: derajat leleh, termodinamika, dan kinetika transisi dari kristal nano ke cairan dan kristal nano ke kaca.

Tipe Nano Partikel

1. Nano Partikel Polimeric
2. Fullerenes (Nanotube)
3. Solid Lipid Nanoparticles (SLNs)
4. Liposomes
5. Nano-structured Lipid Carriers (NLCs)
6. Nanoshells
7. Quantum Dots (QDs)
8. Superparamagnetic Nanoparticles

Tipe Nano Partikel

9. Dendrimers

10. Ceramic Nanoparticles

11. XPclad[®] Nanoparticles

12. Nanofibers

13. Gold Nanorods

14. Nanoerythroosomes

Nano Partikel Polimeric

Nanopartikel yang dapat terurai secara hayati dianggap sebagai perangkat penghantaran obat yang efektif selama beberapa dekade terakhir. Nanopartikel polimer yang disintesis dari berbagai polimer alami dan sintetis, mendapat perhatian karena stabilitasnya dan memiliki kemampuan modifikasi permukaan.

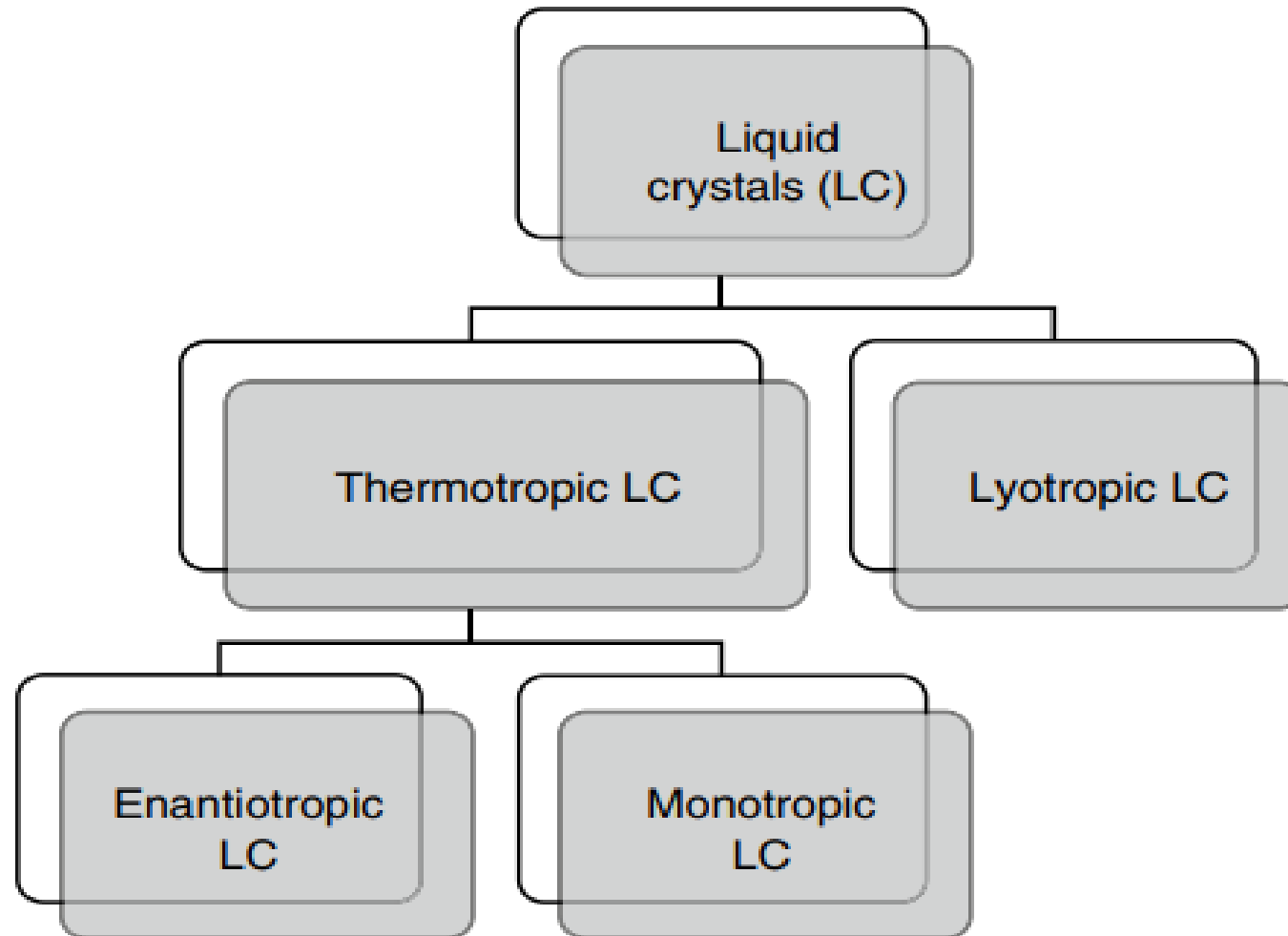
Fullerenes (Nanotube)

- Fullerene adalah molekul, yang seluruhnya terdiri dari karbon, dalam bentukbola berongga, elipsoid, atau tabung. Fullerene strukturnya mirip dengan grafit (Holister dkk. 2003).
- Tabung nano berbentuk silinder, lebar beberapa nanometer dan memiliki ujung tertutup serta ujung terbuka (diameter 0,5-3 nm dan panjang 20-1000 nm).
- Fullerenes memiliki berbagai sifat obat seperti mengikat antibiotik spesifik pada struktur untuk menargetkan bakteri yang resisten (Tegos et al. 2005), digunakan untuk agen antimikroba yang diaktifkan dengan cahaya, dan menargetkan sel kanker tertentu

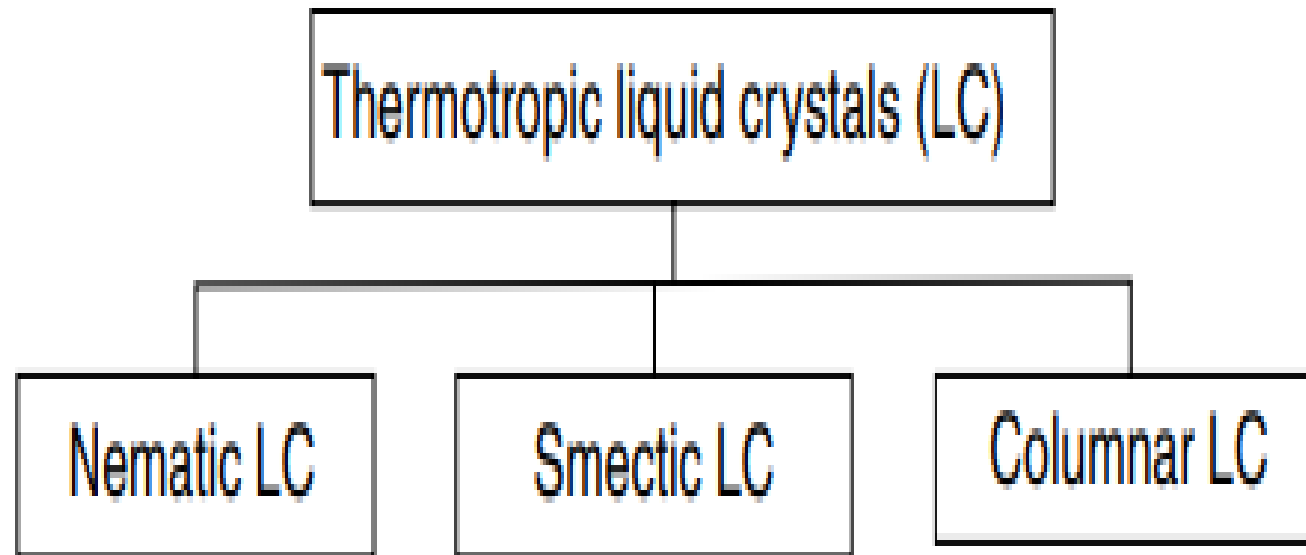
Solid Lipid Nanoparticles (SLNs)

- SLN terutama terdiri dari lipid yang tetap dalam fase padat pada suhu kamar
- SLN berkisar antara 50 hingga 1000 nm dan memiliki aplikasi pengiriman obat koloid yang efektif.
- SLN terdiri dari inti hidrofobik padat yang memiliki lapisan tunggal fosfolipid

Keadaan Materi Kristal Cair



Klasifikasi kristal cair termotropik



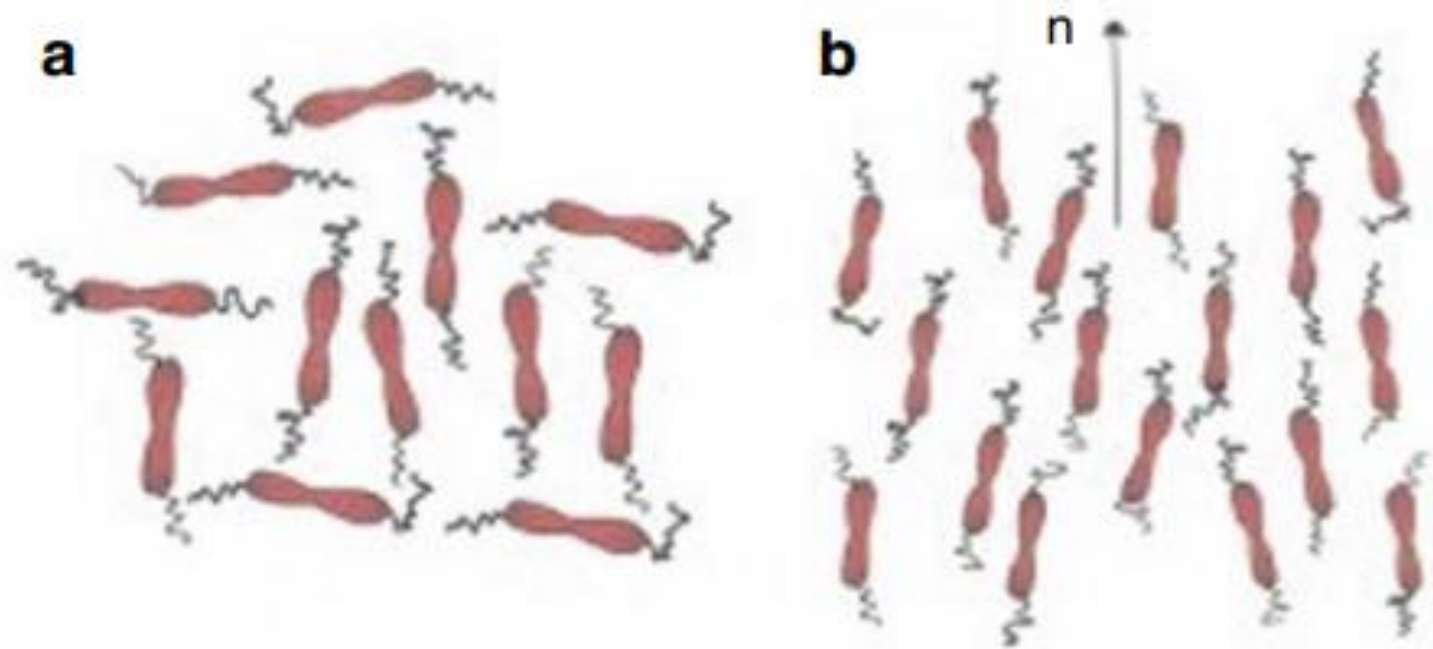


Fig. 2.5 Molecular order of nematic liquid crystals. Schematic representation of the instant assembly of rodlike molecules into the isotropic phase (**a**) and in the polar uniaxial nematic phase (**b**). In both figures, the positions of the molecules are random, while in (**b**) the addresses of molecules show statistical alignment to direction/directional n

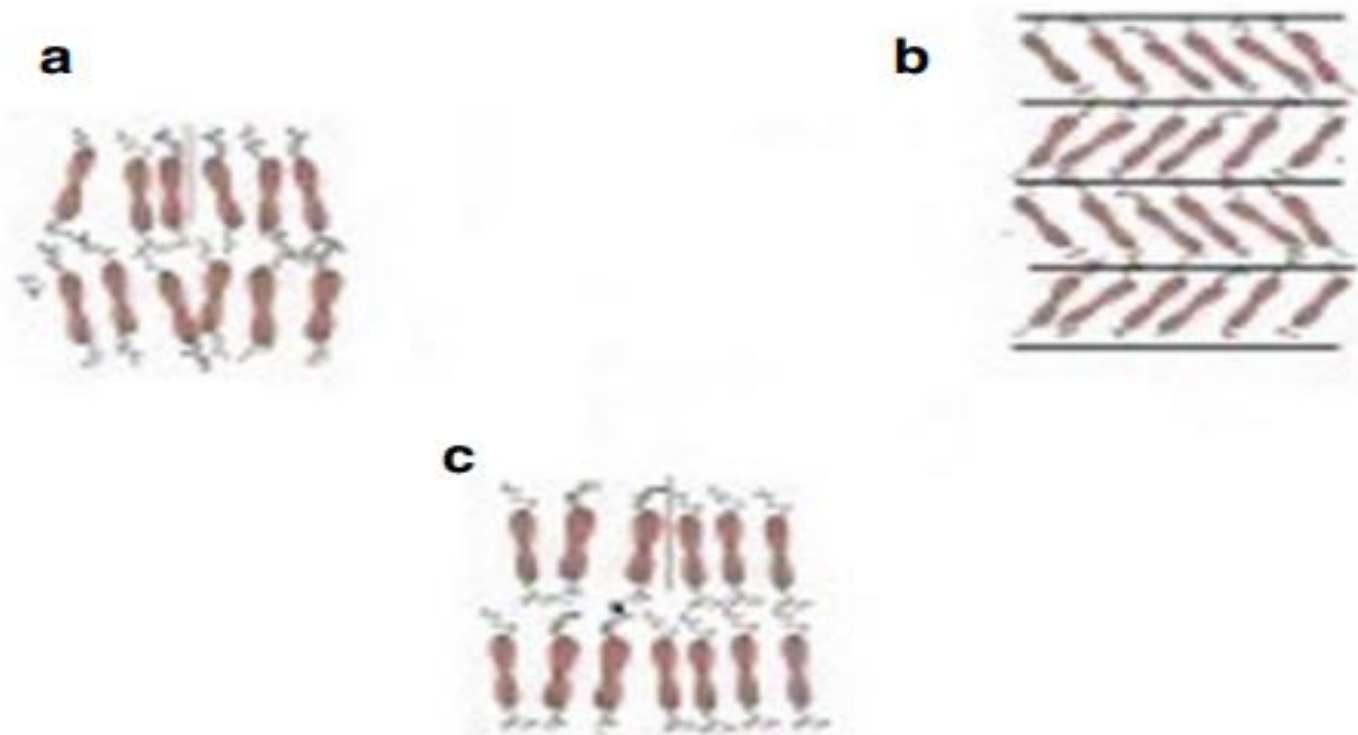


Fig. 2.6 Molecular order of smectic liquid crystals. **(a)** Smectic A (SmA): complete disorder of molecular positions within the smectic layers. **(b)** Smectic C (SmC): complete disorder of molecular positions within the smectic layers. **(c)** Smectic B (SmB): partial order of molecular position within the smectic layers

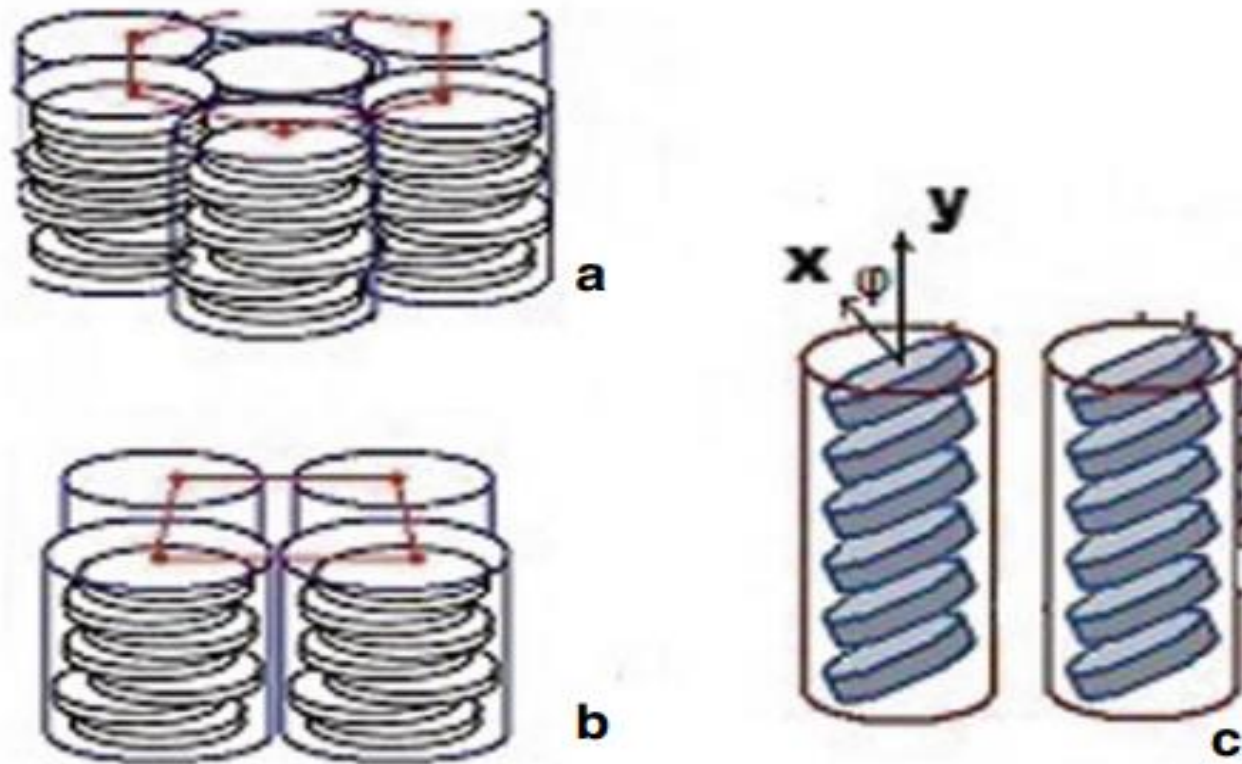


Fig. 2.7 Molecular order of columnar liquid crystals. (a) Columnar hexagonal phase: hexagonal network/grid of columns in the level x, y . (b) Columnar orthogonal phase: orthogonal network/grid of columns in the level x, y . (c) Columnar inclined phase: the directional deviation from the angle by column axis by angle φ

Stabilitas Mikrobiologi: Antibiofilm Activity

- Biofilm adalah komunitas sel bakteri yang melekat pada permukaan yang dikelilingi oleh matriks ekstraseluler yang disekresikan sendiri dari zat polimer (Dunne et al., 2002).
- Pembentukan biofilm melibatkan proses molekuler yang terkoordinasi , dimulai dengan adhesi mikroba ke permukaan (reversibel dan ireversibel), mikroorganisme yang sedikit melekat mewujudkan proses aksesi dengan produksi eksopolisakarida dan memulai proses pematangan (koloni mikro dan koloni makro) dan dispersi (Monds dan O'Toole, 2009)

- nanopartikel perak (AGNPS) digunakan untuk mengevaluasi aktivitas antimikroba pada berbagai tahap pematangan biofilm yang dibentuk oleh *Pseudomonas putida*. >>> Sebaliknya, penelitian pada biofilm *Candida* tahap pematangan menengah dan perkembangan biofilm tidak mempengaruhi kerentanan terhadap *C. albicans* dan *C. glabrata* pada AGNPS (Monteiro et al., 2015)

- Nanopartikel logam memiliki aktivitas antimikroba terhadap berbagai macam spesies (Vargas-Reus dkk., 2012), mampu bertahan pada suhu tinggi dan memiliki toksisitas yang rendah terhadap sel mamalia ketika distabilkan pada permukaan (Manusadžianas et al., 2012). Contoh: penelitian dengan menggunakan nanopartikel seng oksida dan hidroksiapatit sebagai pelapis nano pada implan gigi titanium (Implan gigi rentan terhadap kegagalan, mendukung kolonisasi oleh bakteri mulut patogen yang dapat menyebabkan pembentukan biofilm, kerusakan tulang dan pada akhirnya kegagalan implan (Lindhe dan Meyle, 2008)).

- Hasil penelitian menunjukkan beberapa manfaat dalam menggunakan komposit yang terdiri dari beberapa nanopartikel, mempromosikan pencegahan infeksi patogen oportunistik, karena efek sinergis dari nanopartikel dan memberikan integrasi osseus yang lebih besar (Abdulkareem et al., 2015).