

STRATEGI PENINGKATAN STABILITAS BAHAN AKTIF FARMASI: PENDEKATAN DAN INOVASI

**Nabillah Azzahra Rohadatul Najla¹, Mila Nur Paujiah², Dhea Nur Khofifah³,
Muhammad Husein⁴, Rahayu Mustika⁵, Muhamad Reza Pahlevi⁶, Garnadi Jafar⁷,
Novaliana Devianti Sagita⁸**
Email : novaliana.sagita@bku.ac.id¹
Universitas Bhakti Kencana

ABSTRAK

Penelitian ini membahas berbagai pendekatan inovatif untuk meningkatkan stabilitas bahan aktif farmasi (API) dalam formulasi obat. Strategi seperti ko-kristalisasi, liofilisasi, nanoenkapsulasi, dan dispersipadat amorf digunakan untuk mengatasi tantangan seperti higroskopisitas, degradasi kimia, dan rendahnya bioavailabilitas API. Ko-kristalisasi terbukti efektif mengurangi higroskopisitas dan meningkatkan stabilitas API dengan penggunaan ko-former spesifik. Teknik liofilisasi memanfaatkan excipien seperti trehalosa untuk meningkatkan stabilitas termal dan kelarutan API termolabil. Nanoenkapsulasi memberikan perlindungan jangka panjang terhadap oksidasi, sementara dispersi padat amorf secara signifikan meningkatkan kelarutan dan disolusi API. Selain itu, metode analisis modern seperti spektroskopi inframerah dekat (NIR) dan difraksi sinar-X memungkinkan pemantauan kualitas API secara real-time. Dengan pendekatan ini, formulasi farmasi yang lebih stabil, efektif, dan aman dapat dikembangkan untuk memenuhi kebutuhan regulasi dan industri.

Kata Kunci: Ko-Kristal, Nanoenkapsulasi, Stabilitas Bahan Aktif Farmasi, Teknik Liofilisasi, Teknik Spray Drying.

ABSTRACT

This research discusses various innovative approaches to improve the stability of active pharmaceutical ingredients (APIs) in drug formulations. Strategies such as co-crystallization, lyophilization, nanoencapsulation, and amorphous dispersions are used to overcome challenges such as hygroscopicity, chemical degradation, and low bioavailability of APIs. Co-crystallization is proven to be effective in reducing hygroscopicity and improving the stability of APIs with the use of specific co-formers. Lyophilization techniques utilize excipients such as trehalose to improve the thermal stability and solubility of thermolabile APIs. Nanoencapsulation provides long-term protection against oxidation, while amorphous solid dispersions significantly improve the solubility and dissolution of APIs. In addition, modern analytical methods such as near infrared (NIR) spectroscopy and X-ray diffraction enable real-time monitoring of API quality. With this approach, more stable, effective and safe pharmaceutical formulations can be developed to meet regulatory and industry needs formulation strategies are essential for creating stable and effective pharmaceutical products.

Keywords: Co-Crystallization, Lyophilization Technique, Nanoparticles, Spray Drying Technique, Stability Of Active Pharmaceutical Ingredients.

PENDAHULUAN

Stabilitas adalah aspek penting dalam formulasi farmasi karena berpengaruh langsung terhadap keamanan, efektivitas, dan penerimaan pasien terhadap obat. Degradasi bahan aktif farmasi (API) dapat menurunkan bioavailabilitas, menyebabkan perubahan sifat fisik seperti warna atau tekstur, serta mengurangi efektivitas terapeutik (Dhondale et al., 2023). Salah satu tantangan yang dihadapi adalah higroskopisitas bahan aktif, yang dapat menyebabkan penurunan stabilitas fisik dan kimia API. Untuk itu, strategi penyimpanan

dan formulasi yang dapat mengontrol kelembapan, seperti penggunaan desikan atau kemasan pelindung, sangat dibutuhkan (Kaushal & Bansal, 2016). Penyerapan air oleh API atau eksipien dapat meningkatkan risiko perubahan fase fisik dan degradasi, yang dapat mempengaruhi stabilitas bahan farmasi selama penyimpanan (Balani et al., 2020). Oleh karena itu, dibutuhkan pendekatan stabilisasi yang efektif, seperti teknik ko-kristalisasi, untuk menjaga kualitas produk farmasi.

Pendekatan ko-kristalisasi telah terbukti efektif dalam meningkatkan stabilitas API yang sensitif terhadap kelembapan, dengan mengurangi higroskopisitas tanpa mengorbankan kelarutan (Chadha & Bhandari, 2014). Ko-kristal yang terbentuk dengan ko-pembentuk tertentu dapat menurunkan penyerapan air hingga 70%, sehingga memperpanjang masa simpan dan meningkatkan kestabilan API (Dhondale et al., 2023). Selain itu, teknik stabilisasi lainnya seperti liofilisasi menggunakan eksipien seperti trehalosa dan sukrosa dapat meningkatkan stabilitas protein farmasi dengan mengurangi transformasi fase selama penyimpanan (Taldaev et al., 2023); (Li et al., 2021). Enkapsulasi juga menjadi salah satu solusi, dengan mikroemulsi minyak-dalam-air yang berhasil melindungi API seperti α -Tokoferol dari degradasi kimia, menjaga kestabilan kimia dan koloid selama penyimpanan (Aboudzadeh et al., 2018). Teknologi pengeringan modern juga digunakan untuk mempertahankan stabilitas API dengan mengurangi interaksi dengan kelembapan (Emami et al., 2018). Artikel ini bertujuan untuk mengulas berbagai strategi stabilisasi yang telah terbukti efektif dalam meningkatkan stabilitas bahan aktif farmasi, termasuk ko-kristalisasi, enkapsulasi, dan teknologi pengeringan, serta memberikan wawasan penting bagi pengembangan formulasi farmasi yang lebih stabil dan efektif.

METODE PENELITIAN

Dalam studi literatur ini dilakukan dengan bantuan pencarian melalui dua situs pencarian jurnal yaitu menggunakan google scholar dan melalui situs pencarian PUBMED. Dari hasil pencarian didapatkan artikel dari google scholar sebanyak 50 dengan Bahasa Inggris, 18 artikel bahasa Indonesia dan dari PUBMED sebanyak 32 artikel, sehingga total awal artikel yang didapatkan adalah 20 artikel. Artikel-artikel tersebut kemudian dilakukan skrining menggunakan kriteria inklusi yaitu 10 tahun terakhir, bentuknya jurnal, berbahasa Inggris atau Indonesia, dan dapat diakses. Setelah dilakukan skrining didapatkan 10 jurnal yang digunakan dalam review artikel ini.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Uji stres dan evaluasi stabilitas merupakan metode yang bertujuan untuk menilai stabilitas kimia dan fisika zat aktif farmasi (API) dengan menguji API di bawah kondisi lingkungan ekstrem, seperti suhu tinggi, kelembapan tinggi, dan paparan cahaya. Salah satu pendekatan yang banyak digunakan untuk meningkatkan stabilitas API adalah penggunaan ko-kristal dan dispersi padat. Ko-kristal terbentuk melalui kombinasi API dengan ko-pembentuk tertentu, yang efektif dalam mengurangi sifat higroskopis dan menghambat interaksi dengan kelembapan, sehingga meningkatkan stabilitas.

Metode analisis modern juga memainkan peran penting dalam memantau kualitas API. Teknik non-destruktif seperti spektroskopi inframerah dekat (NIR) dan spektroskopi Raman memungkinkan pemantauan stabilitas dan kualitas API secara real-time selama proses produksi, memberikan efisiensi tinggi dan data yang akurat. Selain itu, studi literatur dan analisis kualitatif terhadap penelitian sebelumnya menjadi pendekatan penting untuk mengidentifikasi tren dan metode yang efektif dalam meningkatkan kelarutan dan stabilitas

API.

Metode liofilisasi juga telah terbukti menjadi strategi yang relevan dalam modifikasi fisikokimia API. Proses ini tidak hanya membantu meningkatkan stabilitas, tetapi juga berkontribusi pada peningkatan kelarutan zat aktif dalam formulasi farmasi. Secara keseluruhan, berbagai pendekatan ini menunjukkan efektivitas dalam meningkatkan kualitas dan stabilitas API, sehingga dapat mendukung pengembangan formulasi farmasi yang lebih baik.

Salah satu metode yang diperkenalkan adalah penggunaan liofilisasi untuk modifikasi fisikokimia API, yang terbukti efektif dalam meningkatkan kelarutan dan stabilitas zat aktif dalam formulasi. Selain itu, pendekatan ko-kristalisasi juga diidentifikasi sebagai solusi untuk meningkatkan stabilitas obat yang sensitif terhadap kelembaban, dengan menggabungkan API dengan ko-pembentuk untuk mengurangi interaksi dengan kelembaban.

Penelitian lain menyoroti penggunaan teknik analisis modern, seperti spektroskopi inframerah dan difraksi sinar-X, untuk memantau stabilitas API secara real-time, memberikan pemahaman yang lebih baik tentang perubahan yang terjadi selama penyimpanan. Penelitian tentang mikroemulsi juga menunjukkan potensi dalam melindungi API dari oksidasi, yang dapat meningkatkan stabilitas dan bioavailabilitas. Dengan pendekatan-pendekatan ini, penelitian terus berupaya untuk mengembangkan formulasi farmasi yang lebih aman dan efektif, serta memenuhi standar regulasi yang semakin ketat.

Tabel 1. Tabel metode peningkatan stabilitas

Metode	Inovasi	Pendekatan	Keunggulan	Kekurangan	Aplikasi
Ko-Kristalisasi	Penggunaan co-former kategori GRAS untuk stabilitas API	Pembentukan ikatan non-kovalen antara API dan co-former	Mengurangi higroskopisitas, meningkatkan stabilitas API	Memerlukan co-former yang spesifik	Obat sensitif kelembaban seperti berberin klorida
Liofilisasi	Modifikasi fase API dengan eksipien seperti trehalosa	Dehidrasi API pada suhu rendah menggunakan krioprotektan	Stabilitas termal dan kelarutan meningkat, cocok untuk API termolabil	Biaya tinggi dan waktu pengeringan yang lama	Obat antijamur seperti mikonazol

Nanoenkapsulasi	Sistem nano dengan surfaktan aman seperti Tween 20	Enkapsulasi API dalam nanodroplet untuk meningkatkan stabilitas	Stabilitas jangka panjang, bioavailabilitas tinggi	Biaya surfaktan dan bahan formulasi yang tinggi	Ibuprofen dengan kelarutan rendah
Dispersi Padat Amorf	Penggunaan eksipien seperti HPMCAS dan HPMCP	Pencampuran API dengan polimer untuk meningkatkan kelarutan	Peningkatan kelarutan dan laju disolusi API yang signifikan	Stabilitas amorf dapat menurun selama penyimpanan	Obat dengan risiko degradasi tinggi
Pengendalian Degradasi	Penggunaan siklodekstrin dan metode supramolekuler	Membentuk kompleks molekul untuk melindungi API	Perlindungan terhadap oksidasi, fotodegradasi, dan pengotor	Tidak cocok untuk semua jenis API	Obat dengan degradasi tinggi seperti ranitidine
Pengujian Stabilitas Baru	HS-SPME GC-MS/MS dan LC-MS/MS untuk deteksi degradasi API	Analisis stabilitas kimia dan fisik menggunakan alat modern	Deteksi pengotor volatil, prediksi toksikologi yang lebih akurat	Mebutuhkan analisis mahal dan kompleks	Obat dengan risiko degradasi tinggi
Mikroemulsi	Formulasi minyak-air dengan komponen makanan untuk kelarutan API	Sistem bebas kosurfaktan menggunakan surfaktan nonionic	Stabilitas tinggi, aman untuk makanan dan farmasi	Rentang formulasi stabil relatif sempit	Bioavailabilitas vitamin larut minyak

Nanopartikel Ibuprofen	Eudragit nanopartikel untuk meningkatkan an disol usi API	Pembuatan nanopartikel el deng an polimer untuk disolusi yang lebih baik	Kelarutan meningkat signifikan, cocok untuk API kelas BCS II	Membutuh kan optimasi distribusi ukuran partikel	Ibuprofen, NSAID lainnya
---------------------------	--	---	---	---	--------------------------------

Dalam pengembangan bahan aktif farmasi (API), stabilitas dan bioavailabilitas merupakan fokus utama untuk meningkatkan efikasi obat serta kualitas selama penyimpanan. Berdasarkan hasil, berbagai metode inovatif telah diterapkan untuk mengatasi tantangan ini, seperti ko-kristalisasi, liofilisasi, nanoenkapsulasi, mikroemulsi, dan pengujian stabilitas modern. Ko-kristalisasi menggunakan co-former kategori GRAS berhasil meningkatkan stabilitas higroskopisitas API tanpa mengorbankan kelarutan, meskipun memerlukan pemilihan co-former yang spesifik. Liofilisasi, dengan bantuan eksipien seperti trehalosa, meningkatkan kelarutan API melalui proses dehidrasi suhu rendah, cocok untuk API termolabil seperti mikonazol yang menunjukkan peningkatan kelarutan hingga 137.150 kali lipat. Sementara itu, teknik nanoenkapsulasi dengan surfaktan nonionik seperti Tween 20 memberikan stabilitas jangka panjang dan perlindungan terhadap oksidasi, efektif untuk zat aktif seperti α -tokoferol dan ibuprofen.

Dispersi padat amorf menjadi alternatif lain untuk meningkatkan kelarutan API, khususnya dengan eksipien seperti HPMCAS dan HPMCP, yang telah menunjukkan peningkatan laju disolusi signifikan pada ibuprofen. Namun, stabilitas amorf memerlukan optimasi untuk penyimpanan jangka panjang. Metode modern seperti HS-SPME GC-MS/MS dan LC-MS/MS memungkinkan analisis degradasi kimiawi dan pengotor dengan presisi tinggi, membantu mendukung pengembangan formulasi yang lebih aman. Selain itu, pengembangan nanopartikel berbasis Eudragit untuk ibuprofen menunjukkan keberhasilan dalam meningkatkan disolusi API, yang sangat relevan untuk API dalam kategori kelarutan rendah (BCS II).

Secara keseluruhan, kombinasi berbagai pendekatan ini menunjukkan potensi besar dalam meningkatkan stabilitas, kelarutan, dan bioavailabilitas API. Metode-metode tersebut tidak hanya memberikan solusi spesifik untuk tantangan farmasi tertentu, tetapi juga membuka jalan bagi formulasi obat yang lebih stabil, aman, dan efektif dalam skala industri maupun penelitian lanjutan.

KESIMPULAN

Berbagai pendekatan inovatif telah diterapkan untuk meningkatkan stabilitas dan efektivitas bahan aktif farmasi (API). Strategi seperti ko-kristalisasi, liofilisasi, nanoenkapsulasi, dan dispersipadat amorf telah menunjukkan keberhasilan dalam mengatasi tantangan stabilitas dan bioavailabilitas API. Ko-kristalisasi dapat mengurangi higroskopisitas API, sementara liofilisasi meningkatkan stabilitas termal dan kelarutan, terutama untuk API termolabil. Teknik nanoenkapsulasi memberikan perlindungan jangka panjang terhadap degradasi kimiawi dan oksidasi. Dispersi padat amorf juga berhasil meningkatkan kelarutan dan disolusi API, meskipun stabilitasnya perlu dioptimalkan untuk penyimpanan jangka panjang. Selain itu, metode analisis modern seperti spektroskopi inframerah dekat (NIR) dan difraksi sinar-X memberikan kemampuan pemantauan real-

time untuk memastikan kualitas dan stabilitas API selama penyimpanan. Dengan kombinasi berbagai pendekatan ini, pengembangan formulasi farmasi yang stabil, aman, dan efektif semakin memungkinkan, baik untuk kebutuhan industri maupun penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Aboudzadeh, M. A., Mehravar, E., Fernandez, M., Lezama, L., & Tomovska, R. (2018). Low-Energy Encapsulation of α - Tocopherol Using Fully Food Grade Oil-in-Water Microemulsions. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b01272>
- Dhondale, M. R., Thakor, P., Nambiar, A. G., Singh, M., Agrawal, A. K., Shastri, N. R., & Kumar, D. (2023). Co-Crystallization Approach to Enhance the Stability of Moisture-Sensitive Drugs. *Emami, F., Vatanara, A., Park, E. J., & Na, D. H. (2018). Drying Technologies for the Stability and Bioavailability of Biopharmaceuticals. 1–22.* <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030131>
- Taldaev, A., Pankov, D. I., Terekhov, R. P., Zhevlakova, A. K., & Selivanova, I. A. (2023). Modification of the Physicochemical Properties of Active Pharmaceutical Ingredients via Lyophilization. 1–18.
- Kaushal, A. M., & Bansal, A. K. (2016). Hygroscopicity and its impact on pharmaceutical product stability. *Pharmaceutical Research, 33(1), 10-25.* DOI:10.1007/s11095-015-1802-7
- Balani, P. N., et al. (2020). "The effect of hygroscopicity on drug stability and formulation design." *Advances in Drug Delivery Reviews*
- Jamrógiewicz, M. (2020). Consequences of New Approach to Chemical Stability Tests to Active Pharmaceutical Ingredients. 7(February 2016), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00017>
- Saputro, M. R., (2024). " Teknik Peningkatan Kelarutan Bahan Aktif Farmasi Ibuprofen" *An-Najat : Jurnal Ilmu Farmasi dan Kesehatan Vol. 2, No.1 Februari 2024* E-ISSN: 2987-4793; p-ISSN: 2987-2987, Hal 86-98 DOI: <https://doi.org/10.59841/an-najat.v1i2.34>
- Chadha, R., & Bhandari, S. (2014). A Review on Co-crystals: Novel Approach for Drug Development. *Pharmaceutical Research, 31(2), 291–305.*
- Li, L., et al. (2021). "Cryoprotectants and lyophilization: Ensuring stability in biopharmaceutical formulations." *Current Pharmaceutical Biotechnology.*