INSTRUKSI KERJA	Nomor: RND03-P005 Revisi 00		indofarma Member of Biofarma Group
Uji Stabilitas Produk Farmasi			
Tgl. Berlaku: 01 NOV 2023	Tgl. Peninjauan: 01 NOV 2026	Paraf:	

A. PENGESAHAN

Keterangan	Jabatan	Tanda Tangan	Tanggal
Disusun Oleh	Asman Lab. Analytical Stability		01 NOV 2023
Diperiksa Oleh	Manager Research Support		01 NOV 2023
	Manager R & D Pharma		01 NOV 2023
Disetujui Oleh	General Manager R & D		01 NOV 2023
	General Manager Quality Assurance		01 NOV 2023

B. TINJAUAN ULANG

No.	Parameter Tinjauan Ulang	Masih Sesuai/ Tidak Sesuai	Deskripsi Ketidaksesuaian
1	GMP terkini ☐ CPOB, CPAKB, CPOTB ☐ ISO 9001 : 2015 ☐ Sistem Jaminan Halal ☐ HACCP ☐ Lainnya, sebutkan:		
2	Persyaratan lain yang relevan Sebutkan:		
3	Kondisi dan proses aktual diarea kerja terkait:		

Kesimpulan: Beri tanda √ pada pilihan yang sesuai	☐ Dokumen masih sesuai, tidak perlu revisi ☐ Dokumen sudah tidak sesuai, harus direvisi sebelum jatuh tempo tinjauan ulang berikutnya ☐ Dokumen sudah tidak digunakan	
Ditinjau oleh:	Tanda tangan :	Tanggal :
Disetujui oleh: General Manager Quality Assurance	Tanda tangan :	Tanggal :
Keterangan:		
Tanggal dokumen tidak berlaku:		

INSTRUKSI KERJA	Nomor: RND03-P005 Revisi 00		indofarma Member of Biofarma Group
Uji Stabilitas Produk Farmasi			
Tgl. Berlaku: 01 NOV 2023	Tgl. Peninjauan: 01 NOV 2026	Paraf:	

1 **Tujuan**

Instruksi kerja ini disusun sebagai panduan untuk melakukan uji stabilitas produk farmasi yang akan dipakai sebagai dasar di dalam menentukan tanggal daluwarsa produk yang akan diregistrasikan dan untuk mengetahui stabilitas produk karena adanya suatu perubahan.

2 **Cakupan**

Instruksi kerja ini berlaku untuk pengujian stabiltas produk farmasi :

2.1 Produk trial (skala lab dan skala pilot) yang mencakup produk baru, produk yang mengalami perubahan formula/reformulasi, substitusi bahan, perubahan metode pembuatan, atau produk yang mengalami perubahan kemasan primer (baik spesifikasi maupun jenis kemasan primer) dilakukan uji stabilitas dipercepat dan/atau uji stabilitas jangka panjang.

2.2 Produk reproses

2.2.1 *Stress Test*

Dilakukan untuk formula reproses skala trial dan formula reproses skala produksi.

2.2.2 *Accelerated Test*

Dilakukan untuk formula skala produksi.

3 **Penanggung Jawab**

Penanggung jawab Instruksi kerja ini adalah General Manager R & D

4 **Definisi**

4.1 Studi Stabilitas

Serangkaian uji yang didesain untuk mendapatkan jaminan stabilitas suatu produk, yaitu pemeliharaan spesifikasi suatu produk yang dikmeas dalam bahan pengemas yang telah ditentukan dan disimpan dalam kondisi penyimpanan yang telah ditetapkan pada rentang waktu tertentu.

4.2 Uji Stabilitas Dipercepat

Uji stabilitas yang dirancang untuk mengetahui peningkatan kecepatan penguraian suatu sediaan farmasi secara fisika dan kimia dengan cara menggunakan kondisi penyimpanan yang berlebihan.

4.3 Uji Stabilitas Jangka Panjang

Uji stabilitas yang dirancang untuk mengkonfirmasikan hasil penelitian awal dari uji stabilitas yang dipercepat.

4.4 Uji Stabilitas Produk yang Sensitif terhadap Panas

Uji Stabilitas yang dilakukan terhadap produk yang tidak tahan pada pemanasan 40°C atau lebih.

4.5 Uji Stabilitas untuk Sediaan Cair

Uji stabilitas yang dilakukan terhadap produk yang berbentuk sirup, obat tetes mata, dan injeksi.

4.6 *Stress Test*

4.6.1 Uji yang dilakukan terhadap produk reproses

4.6.2 Setiap pelaksanaan *stress test* harus dikomprasi dengan produk non reproses dengan umur yang hampir sama

4.6.3 *Stress test* tidak dapat dilakukan untuk produk yang sensitifi terhadap suhu

4.7 Tanggal Daluwarsa

Tanggal yang diberikan pada tiap wadah produk (umumnya pada label) yang menyatakan sampai tanggal tersebt produk diharapkan masih tetap memenuhi spesifikasinya, bila disimpan dengan benar.

5 Prosedur

5.1 Produk yang akan dilakukan uji stabilitas dikemas denan kemasan asli sesuai dengan yang akan dipasarkan

5.2 Kondisi penyimpanan dan waktu pengujian

Jenis Uji Stabilitas	Kondisi Penyimpanan	Periode Pengambilan Sampel dan Waktu Pengujian
Uji stabilitas dipercepat (*Accelerated testing*)	40° ± 2°/75% ± 5% RH	0, 3, 6 bulan
Uji stabilitas jangka panjang (*Long term/Real time testing*)	30° ± 2°/75% ± 5% RH	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60 bulan
Uji stabilitas produk yang sensitif terhadap panas	30° ± 2°/75% ± 5% RH	0, 3, 6, 9, 12, 24, 36, 48, 60 bulan
Uji stabilitas untuk sediaan cair (larutan sejati)	2° - 8°C (lemari es/*cold storage*)	0, 3, 6 bulan
Stress Test	60° ± 2°/75% ± 5% RH	0, 1, 2, 3, 4 minggu

5.3 Jumlah Sampel

No	Jenis Sediaan (Produk Farmasi)	Jumlah Sampel	
		Penyimpanan ≤ 3 th	Penyimpanan > 3 th
1	Tablet non salut	800 tab	1000 tab
2	Tablet salut	500 tab	600 tab
3	Tablet dispersible	600 tab	700 tab
4	Kapsul keras	500 kap	700 kap
5	Kapsul lunak	800 kap	1000 kap
6	Krim, salep, gel		
	a. Bobot ≤ 10 g	100 tube	120 tube
	b. Bobot > 10 g	50 tube	70 tube
7	Injeksi cair		
	a. Volume ≤ 2 ml	1800 ampul	2200 ampul

	b. Volume > 2 ml	600 ampul	900 ampul
8	Injeksi kering	300 vial	500 vial
9	Sirup dan suspensi		
	a. Volume ≤ 30 ml	160 botol	200 botol
	b. Volume 60 ml	100 botol	120 botol
	c. Volume ≥ 100 ml	50 botol	60 botol
10	Sirup kering	100 botol	120 botol
11	OTM	300 botol	400 botol
12	Infus	40 botol	50 botol
13	Serbuk		
	a. Oralit	200 sachet	250 sachet
	b. Taburia	2500 sachet	2800 sachet
	c. Mineral Mix	300 sachet	400 sachet

No	Jenis Sediaan (Produk Herbal)	Jumlah Sampel	
		Penyimpanan ≤ 3 th	Penyimpanan > 3 th
1	Kapsul	2500 kap	3000 kap
2	Sirup, Elixir	50 botol	60 botol

5.4 Parameter uji meliputi salah satu atau gabungan beberapa parameter uji berikut :

5.4.1 **Tablet, tablet salut**

a. Pemerian
b. Disolusi
c. Kadar
d. Kekerasan
e. Waktu hancur (bila tidak ada persyaratan disolusi)

5.4.2 **Kapsul keras dan kapsul lunak**

a. Pemerian
b. Kadar
c. Disolusi
d. Waktu hancur (bila tidak ada persyaratan disolusi)
e. Kadar air (bila ada persyaratan di spesifikasi)
f. Mikroiologi (bila ada persyaratan di spesifikasi)

5.4.3 **Krim, salep, gel**

a. Pemerian
b. Kadar
c. Kadar air (bila ada persyaratan di spesifikasi)
d. Mikrobiologi (bila ada persyaratan di spesifikasi)

5.4.4 **Injeksi cair**

a. Pemerian
b. pH
c. Kadar
d. Endotoksin
e. Bahan partikulat
f. Sterilitas

5.4.5 **Injeksi kering**

a. Pemerian
b. Kejernihan
c. pH larutan
d. Kadar air
e. Kadar
f. Waktu rekonstitusi
g. Endotoksin
h. Sterilitas

5.4.6 **Suspensi, Emulsi**

a. Pemerian
b. Kadar
c. pH
d. Bobot jenis
e. Kemampuan teremulsi/tersuspensi kembali
f. Mikrobiologi (bila ada persyaratan di spesifikasi)
g. Disolusi (bila ada persyaratan di spesifikasi)

5.4.7 **Sirup kering**

a. Pemerian
b. pH larutan
c. Kada air
d. Kadar
e. Kemampuan teremulsi/tersuspensi kembali
f. Mikrobiologi (bila ada persyaratan di spesifikasi)
g. Disolusi (bila ada persayaratan di spesifikasi)

5.4.8 **Sirup, tetes, larutan**

a. Pemerian
b. Kejernihan
c. Kadar
d. pH
e. Bobot jenis
f. Mikrobiologi (bila ada persyaratan di spesifikasi)

5.5 Lakukan monitoring pengujian stabilitas produk pada formulir RND03-P001-F001 Rev 00

5.6 Metode Analisis yang digunakan :

5.6.1 Sesuai dengan Metode Analisis yang tercantum pada dokumen Spesifikasi masing – masing produk

5.6.2 Jika terdapat 2 alternatif metode analisis, maka digunakan metode analisis dengan metode pengukuran menggunakan HPLC

5.6.3 Untuk mendeteksi adanya hasil uraian, digunakan metode analisis dengan metode pengukuran dengan menggunakan HPLC dengan Detektor Photo Diode Array; diutamakan untuk uji stabilitas dipercepat yang berumur 6

5.7 Produk yang telah disampling disimpan pada ruangan dengan suhu terkendali (< 27°C) dan disimpan maksimal 6 bulan

5.8 Apabila terjadi kerusakan pada fungsi chamber atau aliran listrik yang padam yang mengakibatkan kondisi uji stabilitas tidak bisa dicapai, maka :

5.8.1 Laporkan kepada Supervisor Stabilitas

Apabila tersedia fasilitas genset, maka nyalakan genset sesegera mungkin (kurang dari 1 jam dari kerusakan chamber atau aliran listrik padam) sampai dengan fungsi chamber atau aliran listrik kembali normal

5.8.2 Jika tidak tersedia fasilitas genset, maka catat lama waktu kerusakan atau pemadaman aliran listrik

5.8.3 Apabila kerusakan/pemadaman lisrik lebih dari 24 jam, maka jadwal waktu pengujian dimundurkan sampai sejumlah hari saat kerusakan/pemadaman listrik terjadi

5.9 Kriteria penerimaan

Jenis Uji Stabilitas	Kondisi Penyimpanan	Periode Pengambilan Sampel dan Waktu Pengujian
Uji stabilitas dipercepat	Dalam batas spesifikasi	Dalam batas spesifikasi
Uji stabilitas jangka panjang	Dalam batas spesifikasi	Dalam batas spesifikasi
Uji stabilitas produk yang sensitif terhadap panas	Dalam batas spesifikasi	Dalam batas spesifikasi
Uji stabilitas untuk sediaan cair (larutan sejati)	Dalam batas spesifikasi	Dalam batas spesifikasi
Stress Test	Dalam batas spesifikasi	Dalam batas spesifikasi

5.9.1 Bila uji stabilitas dipercepat hasilnya tidak memenuhi syarat, pengujian dihentikan. Maka uji stabilitas jangka panjang tidak dilakukan

5.9.2 Bila uji stabilitas dipercepat hasilnya memenuhi syarat, maka dilakukan uji stabilitas jangka panjang atau jika dilakukan secara simultan maka stabilitas jangka panjang dilanjutkan. Kecuali untuk produk yang sangat sensitif/sensitif terhadap panas walaupun uji stabilitas dipercepat hasilnya tidak memenuhi syarat, uji stabilitas jangka panjang tetap dilanjutkan

5.9.3 Bila *stress test* hasilnya tidak memenuhi syarat, uji stabilitas dipercepat dan uji stabilitas jangan panjang tetap dilanjutkan

5.10 Penentuan waktu daluwarsa sementara

INSTRUKSI KERJA	Nomor: RND03-P005 Revisi 00		indofarma Member of Biofarma Group
Uji Stabilitas Produk Farmasi			
Tgl. Berlaku: 01 NOV 2023	Tgl. Peninjauan: 01 NOV 2026	Paraf:	

5.10.1 Jika hasil uji stabilitas dipercepat sampai dengan 6 bulan memenuhi syarat, maka waktu daluwarsa sementara 2 tahun

5.10.2 Jika hasil uji stabilitas dipercepat sampai dengan 6 bulan tidak memenuhi syarat, maka waktu daluwarsa sesuai hasil uji stabilitas jangka panjang terkini yang masih memeuhi syarat

5.11 Untuk menetapkan atau mengubah waktu daluwarsa obat sampai pada suatu nilai waktu tertentu, ditentukan dari hasil uji stabilitas jangka panjang 3 bets pertama skala produksi

5.12 Untuk produk reproses, waktu daluwarsa ditentukan oleh Divisi Quality Assurance

6 Tindak Lanjut

Apabila terjadi penyimpangan hasil dari Instruksi kerja ini maka akan dilakukan sosialisasi Instruksi kerja dan jika perlu dilakukan revisi.

7 Catatan Perubahan

Revisi	Berlaku	Perubahan
00	01 NOV 2023	Instruksi kerja ini merupakan Instruksi kerja terbitan pertama untuk menyesuaikan format penyusunan dokumen

8 Tinjauan Ulang

Instruksi kerja ini akan ditinjau ulang setiap 3 tahun atau kurang (jika perlu) oleh GM R & D dan Divisi Quality Assurance

9 Distribusi

Divisi R & D