
REVIEW JURNAL: EVALUASI UJI STABILITAS SEDIAAN CAIR ORAL

Oleh

Wima Triana¹, Alfia Mujahra², Nor Latifah³

^{1,2,3}Universitas Muhammadiyah Banjarmasin, Barito Kuala, Kalimantan Selatan

E-mail: ¹wimatriana123@gmail.com, ²loeyfw@gmail.com

Article History:

Received: 21-05-2025

Revised: 13-06-2025

Accepted: 24-06-2025

Keywords:

Sediaan Cair Oral, Uji Stabilitas, Evaluasi Sediaan Cair, Quality by Design (QbD), Eksipien Farmasi

Abstract: Sediaan cair oral banyak digunakan dalam praktik farmasi karena kemudahan pemberian dan penerimaannya, terutama pada populasi pediatrik dan geriatri. Namun, kestabilan fisik, kimia, dan mikrobiologis sediaan ini sangat rentan terganggu oleh kondisi penyimpanan dan formulasi yang tidak optimal. Kajian ini bertujuan untuk mengevaluasi secara sistematis uji stabilitas sediaan cair oral berdasarkan studi literatur terkini dalam rentang 2018–2024. Metode yang digunakan adalah kajian pustaka terhadap jurnal ilmiah, pedoman ICH, serta laporan WHO dan BPOM. Hasil kajian menunjukkan bahwa penggunaan eksipien yang tepat, pemilihan kemasan pelindung seperti botol kaca amber, serta penerapan metode uji stabilitas jangka panjang dan dipercepat sangat menentukan mutu dan umur simpan sediaan. Selain itu, pemantauan parameter seperti viskositas, pH, potensi zat aktif, dan kontaminasi mikrobiologis merupakan langkah penting untuk menjamin kualitas produk. Penelitian ini menekankan pentingnya pendekatan Quality by Design (QbD) dan validasi metode analitik sebagai dasar pengembangan formulasi yang aman dan stabil. Kesimpulannya, strategi stabilisasi berbasis bukti sangat krusial dalam memastikan efektivitas dan keamanan sediaan cair oral di berbagai kondisi penyimpanan.

PENDAHULUAN

Sediaan cair oral termasuk larutan, suspensi, dan sirup merupakan alternatif utama dalam terapi farmasi karena kemudahan pemberian, fleksibilitas dosis, dan penerimaan yang baik terutama oleh populasi pediatrik dan geriatri (Jîtcă et al., 2023). Meski demikian, stabilitas jenis sediaan ini sangat rentan terganggu oleh degradasi fisik, kimia, dan mikrobiologi, yang dapat secara signifikan menurunkan mutu, keamanan, dan efektivitas obat (Belayneh & Tessema, 2021). Sebagai respons, badan regulator internasional seperti ICH, USP, BP, dan WHO menetapkan pedoman ketat untuk uji stabilitas, menekankan pentingnya pemantauan atribut kritis seperti kandungan zat aktif, pH, viskositas, atribut organoleptik, serta kontaminasi mikrobiologis untuk menjamin mutu sediaan sepanjang umur simpan (Carpentier et al., 2021).

Tinjauan sistematis oleh Belayneh & Tessema (2021) menemukan bahwa sebagian besar formulasi oral extemporaneous mempertahankan $\geq 90\%$ kandungan zat aktif, stabil secara fisik, dan bebas kontaminasi mikroba selama penyimpanan dalam kondisi ICH (4 °C, 25 °C, 40 °C) (Belayneh & Tessema, 2021). Namun, beberapa molekul seperti nifedipin dan

amlodipin terbukti sensitif terhadap suhu dan cahaya, sehingga memperpendek umur simpan (Rouaz et al., 2023). Sementara itu, formulasi suspensi khusus seperti asetazolamida menunjukkan stabilitas fisika-kimia yang baik, tetapi memerlukan sistem ekspisien yang lebih kompleks agar memenuhi persyaratan uji keseragaman dosis menurut BP/EU Pharmacopeia (Carpentier et al., 2019).

Pendekatan Quality by Design (QbD) dan penggunaan basis suspensi modern (misalnya Syrspond® SF-PH4) juga telah terbukti meningkatkan stabilitas sediaan cair tanpa ekspisien berpotensi toksik, menunjang umur simpan ≥ 60 hari pada suhu 5–22 °C (Sutriyo & Nisa, 2018). Selain itu, studi naratif pada sediaan cair untuk kardiologi pediatrik menegaskan pentingnya pemantauan kualitas in-use (setelah wadah dibuka), karena potensi risiko kontaminasi atau degradasi pasca-pembukaan (Jîtcă et al., 2023).

Mengacu pada berbagai temuan tersebut, artikel ini bertujuan meninjau secara komprehensif evaluasi uji stabilitas sediaan cair oral—meliputi kondisi uji (accelerated & jangka panjang), metode analisis (HPLC-UV, pH, viskositas, sifat organoleptik, kontaminasi mikrobiologis)—serta strategi formulasi dan kemasan yang efektif untuk memperpanjang umur simpan. Ulasan ini penting untuk menjembatani kesenjangan antara praktik akademis dan kebutuhan regulatori/industri dalam menjamin mutu, keamanan, dan efektivitas farmasi sediaan cair melalui pendekatan ilmiah berbasis bukti terbaru (Rouaz et al., 2023; Belayneh & Tessema, 2021).

Dalam evaluasi stabilitas sediaan cair oral, terdapat tiga kategori utama yang harus dianalisis secara menyeluruh, yaitu stabilitas fisik, stabilitas kimia, dan stabilitas mikrobiologis. Stabilitas fisik mencakup perubahan warna, kejernihan, presipitasi, dan viskositas; stabilitas kimia mengacu pada konsistensi kandungan zat aktif dan degradasinya melalui reaksi seperti hidrolisis atau oksidasi; sedangkan stabilitas mikrobiologis berfokus pada kemampuan formulasi dalam menahan kontaminasi mikroorganisme selama penyimpanan (Belayneh & Tessema, 2021).

Berbagai faktor eksternal dan internal mempengaruhi stabilitas ini, seperti suhu penyimpanan, kelembapan relatif, cahaya, pH, ekspisien, dan jenis kemasan yang digunakan (StabilityStudies.in, 2023). Suhu tinggi dapat mempercepat reaksi degradasi kimia dan menyebabkan perubahan viskositas, sedangkan kelembapan dapat memicu degradasi hidrolitik pada zat aktif yang sensitif (RSC Pharmaceuticals, 2025). Selain itu, pemilihan ekspisien yang tepat, seperti penggunaan bahan tidak higroskopis dan buffer pH stabil, menjadi kunci untuk menjaga stabilitas jangka panjang, terutama dalam sediaan pediatrik yang memerlukan keamanan tinggi (Rouaz et al., 2023).

Sejumlah studi kasus dari literatur terkini memperkuat pemahaman ini. Boscolo et al. (2020) mengembangkan suspensi omeprazol untuk pasien pediatrik dan melaporkan bahwa formulasi tersebut tetap stabil secara fisik dan kimia hingga 150 hari pada suhu 4 °C, dengan kandungan zat aktif $>90\%$ dan pH yang tetap stabil selama pengujian (Boscolo et al., 2020). Studi lainnya pada sediaan baclofen cair yang diformulasikan dengan pendekatan Quality by Design (QbD), menggunakan glycerin dan potassium sorbate sebagai pengawet, menunjukkan kestabilan hingga 84 hari di suhu ruang dan lemari es, dengan kontrol mikrobiologis yang memadai (Santovena et al., 2022). Selain itu, sediaan cair beclomethasone dipropionate menunjukkan stabilitas kimiawi yang baik selama

penyimpanan 8 minggu pada berbagai kondisi suhu, selama diuji dengan metode HPLC yang tervalidasi (Joukhadar et al., 2023).

Urgensi membahas evaluasi stabilitas sediaan cair oral tidak terlepas dari meningkatnya kebutuhan akan formulasi individual khususnya di layanan farmasi rumah sakit dan pediatri, di mana sering kali diperlukan pembuatan sediaan oral secara *extemporaneous* dari bentuk sediaan padat yang tidak tersedia dalam bentuk cair (Belayneh & Tessema, 2021). Sayangnya, banyak dari sediaan hasil modifikasi ini belum memiliki data stabilitas yang tervalidasi dan tidak diuji sesuai pedoman ICH, sehingga berisiko menurunkan efektivitas terapi dan bahkan membahayakan pasien jika terjadi degradasi senyawa aktif atau kontaminasi mikrobiologis (Jítčá et al., 2023).

Stabilitas sediaan juga berkaitan erat dengan keamanan dan efektivitas obat, karena perubahan kecil pada pH, viskositas, atau kandungan bahan aktif dapat memengaruhi bioavailabilitas dan daya kerja obat, khususnya pada pasien anak, lansia, atau pasien dengan kondisi kritis (Rouaz et al., 2023). Data dari WHO menunjukkan bahwa 10% dari total obat yang digunakan di dunia tidak memenuhi standar mutu yang disyaratkan, sebagian besar akibat tidak stabilnya sediaan dalam penyimpanan dan distribusi yang buruk, terutama di negara berkembang (WHO, 2022). Oleh karena itu, memastikan stabilitas selama penyimpanan menjadi aspek fundamental dari jaminan mutu.

Lebih lanjut, seiring dengan diterapkannya pendekatan Quality by Design (QbD) dalam pengembangan farmasi modern, aspek stabilitas kini tidak hanya menjadi tahap akhir pengujian, melainkan bagian dari desain formulasi sejak awal (Santovena et al., 2022). Hal ini menuntut pemahaman mendalam tentang karakteristik zat aktif, interaksi eksipien, jenis kemasan, hingga lingkungan penyimpanan yang optimal. Dengan mengulas secara sistematis jurnal-jurnal terbaru mengenai uji stabilitas sediaan cair oral, tulisan ini diharapkan dapat menjadi referensi bagi apoteker klinis, formulator industri, dan peneliti dalam mendesain formulasi yang aman, efektif, dan stabil.

LANDASAN TEORI

1. Jenis - Jenis Stabilitas yang Dievaluasi

Stabilitas sediaan cair oral dapat diklasifikasikan menjadi stabilitas fisik, kimia, mikrobiologis, serta terapeutik dan toksikologi. Stabilitas fisik mencakup perubahan warna, kejernihan, rasa, bau, presipitasi, dan viskositas yang dapat terjadi selama penyimpanan dan memengaruhi kualitas serta penerimaan pasien terhadap produk tersebut (Foley et al., 2021). Stabilitas kimia berkaitan dengan kemampuan zat aktif untuk mempertahankan struktur kimianya tanpa mengalami degradasi akibat reaksi oksidasi, hidrolisis, atau interaksi dengan eksipien lain dalam sediaan (ICH, 2003). Stabilitas mikrobiologis menjamin bahwa sediaan tetap bebas dari kontaminasi mikroba yang dapat menurunkan keamanan penggunaan, terutama pada sediaan nonsteril yang disimpan dalam waktu lama (UFRGS, 2019). Sementara itu, stabilitas terapeutik dan toksikologi menilai apakah efektivitas farmakologis zat aktif tetap dipertahankan tanpa pembentukan produk degradasi yang bersifat toksik atau mengganggu terapi (Rouaz et al., 2023).

2. Faktor – Faktor yang Mempengaruhi Stabilitas Sediaan Cair Oral

Berbagai faktor eksternal dan internal dapat memengaruhi stabilitas sediaan cair

oral. Suhu dan kelembapan tinggi dapat mempercepat reaksi degradasi fisik maupun kimia, seperti reaksi hidrolisis pada zat aktif atau eksipien yang bersifat higroskopis (RSC Pharmaceuticals, 2025). Perubahan pH dapat mengakibatkan percepatan degradasi zat aktif yang tidak stabil di kondisi terlalu asam atau basa, sehingga pemilihan sistem penyangga menjadi penting dalam formulasi (ICH, 2003). Paparan cahaya, terutama sinar UV, dapat menyebabkan fotodegradasi senyawa sensitif, sehingga diperlukan uji fotostabilitas dan penggunaan kemasan gelap seperti botol amber (ICH, 1996). Jenis dan konsentrasi eksipien seperti pengawet, pelarut, dan penstabil juga mempengaruhi kestabilan, baik melalui interaksi kimia langsung maupun perubahan sifat fisik sediaan (ScienceDirect, 2022). Wadah dan sistem penutupan yang kurang kedap dapat memungkinkan masuknya udara dan mikroba, yang berkontribusi pada degradasi zat aktif dan kontaminasi mikrobiologis (ICH, 2003).

3. Metodologi Uji Stabilitas

Metodologi uji stabilitas mengikuti pedoman ICH yang mencakup dua pendekatan utama: uji jangka panjang dan uji dipercepat. Uji stabilitas dipercepat dilakukan pada suhu $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ dan kelembapan relatif $75\% \pm 5\%$ selama enam bulan untuk memperkirakan umur simpan sediaan dalam waktu lebih singkat (ICH, 2003). Uji jangka panjang dilakukan pada suhu $25^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH}$ atau $30^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH}$, tergantung zona iklim, dan biasanya berlangsung selama 12 hingga 24 bulan untuk menghasilkan data aktual kestabilan sediaan (ChromatographyOnline, 2019). Untuk efisiensi dalam pengujian kombinasi batch, kekuatan, dan jenis kemasan, dapat digunakan desain *bracketing* dan *matrixing* sesuai pedoman ICH Q1D (ICH, 2002).

4. Parameter yang Dianalisis dalam Uji Stabilitas

Beberapa parameter dianalisis secara berkala dalam studi stabilitas untuk menilai kualitas sediaan selama penyimpanan. Pemeriksaan organoleptik seperti warna, kejernihan, bau, dan rasa dilakukan untuk mendeteksi perubahan fisik yang tampak secara visual atau sensorik (UFRGS, 2019). pH diukur untuk mengetahui kestabilan sistem penyangga dan mendeteksi kemungkinan terjadinya degradasi kimia yang bergantung pada pH (ICH, 2003). Viskositas diukur menggunakan viskometer untuk memantau kestabilan reologi, terutama pada suspensi atau sirup (Foley et al., 2021). Kandungan zat aktif diuji dengan metode validasi kuantitatif seperti HPLC atau spektrofotometri, yang harus mampu mendeteksi perubahan kecil dalam potensi (ICH, 2005). Profil degradasi dianalisis melalui uji *forced degradation* untuk mengidentifikasi jalur degradasi utama dan produk degradasi yang terbentuk (ICH, 2003). Terakhir, evaluasi mikrobiologis dilakukan untuk menilai total plate count dan efektivitas sistem pengawet terhadap kontaminasi mikroba (UFRGS, 2019).

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilaksanakan dengan menggunakan pendekatan kajian pustaka (literature review) sebagai metode utama untuk mengevaluasi berbagai aspek stabilitas sediaan cair oral. Pendekatan ini dipilih karena memungkinkan analisis komprehensif terhadap jenis-jenis stabilitas (fisik, kimia, mikrobiologis, terapeutik/toksikologi), faktor-faktor yang memengaruhinya, metodologi pengujian, serta relevansi praktik industri dan

regulasi terkait.

Dengan mengkaji literatur ilmiah dari berbagai sumber seperti jurnal terindeks Scopus/SINTA, dokumen kebijakan (BPOM, ICH), serta laporan WHO dalam kurun waktu 2018–2024, penelitian ini bertujuan untuk menghimpun dan mensintesis temuan-temuan terbaru mengenai strategi formulasi dan pengujian stabilitas sediaan cair. Analisis ini mencakup uji stabilitas jangka panjang dan dipercepat (misalnya pada suhu 25 °C/60 % RH dan 40 °C/75 % RH) serta parameter penting yang dinilai selama pengujian, seperti perubahan organoleptik, pH, viskositas, kandungan zat aktif, profil degradasi, dan kontaminasi mikrobiologis.

Selain itu, penelitian ini juga menyoroti faktor-faktor eksternal dan internal yang memengaruhi kestabilan, seperti suhu, kelembapan, paparan cahaya, pH formulasi, jenis excipien, dan sistem kemasan. Dengan mengkaji praktik industri, studi ini turut mengulas penerapan strategi stabilisasi, seperti penggunaan buffer, pengawet, antioksidan, dan teknologi kemasan pelindung (misalnya botol amber atau strip foil), serta pentingnya data stabilitas dalam pengajuan izin edar (NDA).

Secara keseluruhan, kajian ini tidak hanya menyajikan analisis konseptual dan teknis dari literatur yang relevan, tetapi juga mengidentifikasi celah pengetahuan (knowledge gap) serta menyusun rekomendasi ilmiah berbasis bukti untuk meningkatkan keamanan, efektivitas, dan mutu sediaan cair oral. Sehingga hasil studi ini diharapkan dapat menjadi referensi strategis bagi pengembangan produk, evaluasi regulatori, serta praktik farmasi klinis yang berkelanjutan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Jenis-Jenis Stabilitas yang Dievaluasi

Stabilitas fisik pada sediaan cair oral mencakup parameter seperti perubahan warna, bau, rasa, viskositas, kejernihan, dan presipitasi, yang menandakan bahwa formulasi masih mempertahankan karakteristik fisiknya sepanjang masa simpan (seperti penampilan, konsistensi, dan kemampuan redispersi). Misalnya, tinjauan sistematis extemporaneous formulation pediatrik menunjukkan bahwa 98,9 % sediaan tetap stabil secara fisik, tidak terjadi perubahan warna, bau, viskositas, redispersibilitas, maupun pH, meskipun disimpan pada berbagai kondisi suhu dan kelembapan. Stabilitas ini penting karena ketidakhomogenan, pemisahan fasa, atau presipitasi aktif dapat memengaruhi keakuratan dosis, penerimaan pasien, serta ketersediaan hayati sediaan (Belayneh & Tessema, 2021).

Stabilitas kimia dalam sediaan cair oral mencakup risiko degradasi zat aktif melalui jalur reaksi seperti hidrolisis, oksidasi, dan interaksi kimia dengan excipien; kondisi ini dapat menyebabkan penurunan potensi dan pembentukan produk degradasi yang memengaruhi keamanan dan efektivitas obat. Sebagai contoh, enalapril maleat mengalami akselerasi degradasi ketika berada dalam lingkungan excipien yang bersifat higroskopis, seperti selulosa atau pati, di mana air yang terkondensasi pada permukaan excipien memicu reaksi hidrolitik, sementara interaksi trometamin dengan gugus karboksil atau ester pada zat aktif dapat menghasilkan aduk amida atau ester saat terpapar kondisi ekstrim (80 °C dan 75 % RH). Selain itu, excipien seperti polisorbat dan PEG juga dapat mengandung aldehida sehingga memicu oksidasi zat

aktif yang sensitif, menimbulkan aduk formaldehida terhadap API dan mempercepat degradasi oksidatif. Oleh sebab itu, pemilihan eksipien yang inert secara kimia dan evaluasi kompatibilitas API-eksipien melalui pengujian seperti HPLC atau forced degradation menjadi penting dalam menjaga stabilitas kimia sediaan cair oral.

Stabilitas mikrobiologi pada sediaan cair oral merujuk pada kemampuan formulasi untuk tetap bebas dari kontaminasi mikroba sepanjang masa simpannya, sehingga diperlukan pemantauan jumlah total mikroba dan uji efektivitas pengawet secara berkala. Kondisi tinggi kelembapan dan adanya nutrisi dalam sirup atau suspensi cair menciptakan lingkungan yang mendukung pertumbuhan mikroorganisme, yang dapat menyebabkan penurunan mutu serta risiko infeksi, terutama pada pasien rentan seperti anak-anak. Berbagai sumber kontaminasi meliputi bahan baku, kemasan, proses manufaktur, dan sistem penanganan eksperimental atau in-use, harus dikendalikan melalui praktik cGMP dan sterilisasi kemasan primer. Sebagai bukti, evaluasi literatur menunjukkan bahwa sediaan oral ektemporaneus yang dibuat dalam kondisi terkendali dan disimpan di wadah tertutup yang telah disterilisasi tidak menunjukkan pertumbuhan mikroba, bahkan setelah beberapa kali dibuka selama masa penggunaan yang menegaskan pentingnya kontrol mikrobiologi untuk menjaga mutu dan keselamatan pasien (Murtaza et al., 2021).

2. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Stabilitas Sediaan Cair Oral

Suhu dan kelembapan merupakan faktor kritis dalam mempertahankan stabilitas sediaan cair oral karena keduanya secara signifikan memengaruhi laju degradasi kimia dan sifat fisik formulasi. Peningkatan suhu, berdasarkan persamaan Arrhenius, mampu menggandakan kecepatan reaksi degradasi setiap kenaikan sekitar 10 °C, yang dapat mengakibatkan penurunan potensi, perubahan warna, bau, dan viskositas. Di sisi lain, kelembapan relatif tinggi (> 60 % RH) dapat memicu degradasi hidrolitik, menyebabkan eksipien higroskopis seperti selulosa menyerap air, sehingga menimbulkan presipitasi, aglutinasi, bahkan meningkatkan risiko kontaminasi mikrobiologis. Penelitian terbaru juga menunjukkan bahwa pada bahan padat, kenaikan suhu dari 25 °C ke 50 °C menurunkan equilibrium moisture content (EMC) hingga 24–27 % untuk beberapa eksipien, namun bahan larut seperti laktosa justru mengalami peningkatan EMC, menegaskan bahwa interaksi suhu-kelembapan bersifat spesifik terhadap bahan dan formulasi. Oleh karena itu, pedoman stabilitas ICH menetapkan kondisi uji terkontrol seperti 40 °C/75 % RH untuk studi dipercepat dan 25 °C/60 % RH untuk studi jangka panjang, serta menekankan perlunya kemasan pelindung dan kontrol lingkungan dalam proses manufaktur serta distribusi produk cair oral (Duralliu et al., 2020).

pH sediaan memainkan peran penting dalam stabilitas kimia sediaan cair oral karena dapat memengaruhi kelarutan zat aktif serta laju degradasi yang dikatalisasi secara asam atau basa. Sebagai contoh, Vázquez-Blanco et al. (2018) mengamati bahwa setiap zat aktif memiliki rentang pH optimal untuk stabilitas maksimum, dan formulasi yang berada di luar rentang ini akan mengalami penurunan kemurnian akibat degradasi atau presipitasi; mereka mencatat obat seperti omeprazol, furosemid, propranolol, dan captopril memiliki batas kritis pH khusus masing-masing (misalnya,

omeprazol tidak stabil di bawah pH 7,8, sedangkan furosemid mengendap pada pH < 7). Lebih lanjut, studi tentang formulasi omeprazol oral menunjukkan bahwa menjaga pH sediaan di kisaran alkali (pH > 9) secara signifikan memperpanjang stabilitas kimianya, dengan kandungan zat aktif tetap > 90 % selama penyimpanan dingin dan suhu ruang selama beberapa minggu. Oleh karena itu, pengukuran dan pengendalian pH, serta penetapan rentang penerimaan pH yang sesuai, menjadi aspek penting dalam validasi galenik dan jaminan mutu sediaan cair oral guna memastikan keamanan, efektivitas, dan reproduksibilitas formulasi (Vázquez-Blanco et al., 2018).

Paparan cahaya merupakan faktor kritis yang memicu fotodegradasi pada sediaan cair oral; interaksi antara sinar UV–VIS dan zat aktif atau eksipien dapat menghasilkan radikal bebas atau fotoproduk yang mengubah warna, mengurangi potensi, atau bahkan menghasilkan senyawa toksik. Misalnya, penelitian terhadap larutan antikorps menunjukkan bahwa perlindungan cahaya penting larutan yang tidak terlindungi mengalami perubahan warna menjadi kekuningan dan kehilangan aktivitas biologis hingga sekitar 70 % setelah paparan 1,2 juta lx·h sinar putih dan dekat UV. Eksipien seperti buffer sitrat yang mengandung jejak besi juga dapat memfasilitasi fotodegradasi zat aktif melalui pembentukan radikal hidroksil saat terpapar cahaya bahkan pada panjang gelombang >300 nm. Oleh karena itu, pedoman ICH Q1B menuntut uji fotostabilitas dan penggunaan kemasan pelindung seperti botol kaca amber atau filter UV—untuk mencegah degradasi akibat cahaya, memastikan sediaan cair mempertahankan mutu dan efektivitas selama penyimpanan dan distribusi.

Pemilihan jenis dan konsentrasi eksipien pada sediaan cair oral sangat krusial untuk menjaga stabilitas produk, di mana eksipien seperti surfaktan, penstabil, dan agen alkalisasi dimanfaatkan untuk meningkatkan kelarutan dan mencegah degradasi zat aktif. Penelitian oleh menunjukkan bahwa penggunaan polisorbat 80 pada konsentrasi >0,1 % v/v dapat memicu oksidasi zat aktif sensitif, sedangkan gliserol seperti PEG dan gliserol menambah stabilitas tetapi rentan terhadap degradasi hidrolitik bila kelembapan tinggi tidak dikendalikan. Studi stabilitas eksipien juga menemukan bahwa konsentrasi buffer yang tepat mampu menjaga pH optimal formulasi, yang berperan penting dalam mencegah presipitasi dan hidrolisis (Makkad et al., 2025).

Jenis dan kualitas kemasan primer menentukan seberapa baik sediaan cair terlindung dari degradasi kimia, fisik, dan mikrobiologi: studi-studi 2018–2024 menunjukkan bahwa botol kaca amber tetap menjadi “gold standard” karena hambatan uap air dan oksigen yang sangat tinggi serta sifat inertnya, sehingga domperidon 5 mg/mL tetap ≥ 93 % setelah 91 hari pada 4 °C maupun 25 °C, sementara kadar turun < 90 % jika disimpan dalam botol PET atau syringe polipropilena karena sorpsi dan permeasi yang lebih besar (Lingertat-Walsh et al., 2018).

3. Metodologi Uji Stabilitas

Uji stabilitas dipercepat (accelerated stability test) dilakukan pada kondisi lingkungan yang lebih ekstrem (suhu 40 °C $\pm$ 2 °C dan kelembapan relatif 75 % $\pm$ 5 %) selama 6 bulan untuk mempercepat reaksi degradasi zat aktif dan memprediksi umur simpan jangka panjang. Menurut pedoman ICH Q1A(R2), perubahan signifikan—seperti penurunan lebih dari 5 % potensi, peningkatan produk degradasi, atau kegagalan

parameter fisik dan kimia—dalam periode ini mengharuskan pengujian tambahan pada kondisi intermediate (30 °C/65 % RH). Uji ini biasanya melibatkan setidaknya tiga titik waktu (0, 3, dan 6 bulan) dengan minimal tiga batch produk dalam kemasan komersial untuk menilai konsistensi hasil dan menginformasikan desain formulasi serta persyaratan packaging, sehingga menjadi dasar yang ilmiah dalam menetapkan umur simpan obat.

Uji stabilitas jangka panjang pada sediaan cair oral dirancang untuk mencerminkan kondisi penyimpanan nyata sesuai zona iklim tujuan distribusi. Berdasarkan pedoman ICH Q1A(R2), untuk wilayah dengan iklim tropis lembap seperti Indonesia (Zona IVb), studi jangka panjang harus dilakukan pada suhu 30 °C ± 2 °C dan kelembapan relatif 75 % ± 5 % selama minimal 12 bulan. Rentang suhu dan RH ini dipilih agar stabilitas fisik, kimia, dan mikrobiologis dapat dipantau secara real-time di bawah kondisi ekstrem lingkungan tropis, sekaligus membantu menetapkan umur simpan produk yang realistis dan aman (minimum 24–36 bulan dengan data yang memadai) . Pengambilan sampel dilakukan secara berkala (misalnya 0, 3, 6, 9, dan 12 bulan), dan data ini menjadi dasar dalam proses registrasi produk farmasi, terutama untuk mendukung keamanan pasien di daerah tropis.

Kedua pendekatan tersebut dapat memangkas jumlah sampel dan waktu uji secara signifikan—misalnya oleh 50–75 %—namun harus diiringi justifikasi ilmiah dan evaluasi statistik yang tepat untuk memastikan bahwa periode retest atau shelf life yang ditetapkan tetap valid. Kedua pendekatan tersebut dapat memangkas jumlah sampel dan waktu uji secara signifikan, misalnya oleh 50–75 %, namun harus diiringi justifikasi ilmiah dan evaluasi statistik yang tepat untuk memastikan bahwa periode retest atau shelf life yang ditetapkan tetap valid (ICH, 2003).

4. Parameter yang Dianalisis dalam Uji Stabilitas

Pemeriksaan organoleptik dan pengukuran pH merupakan dua parameter penting yang dianalisis dalam uji stabilitas sediaan cair oral, karena keduanya dapat mencerminkan kondisi fisik dan kimia sediaan selama penyimpanan. Evaluasi penampilan visual, bau, dan rasa digunakan sebagai indikator awal terhadap potensi perubahan akibat fotodegradasi, pertumbuhan mikroba, atau interaksi kimia dalam formulasi . Sementara itu, pengukuran pH secara berkala diperlukan untuk memantau stabilitas buffer dan mencegah degradasi zat aktif yang dipengaruhi oleh fluktuasi pH—beberapa studi menunjukkan bahwa perubahan pH dapat mempercepat laju hidrolisis atau oksidasi, serta menyebabkan presipitasi zat aktif. Misalnya, pH yang lebih rendah dari rentang optimal dapat memicu degradasi omeprazol melalui hidrolisis, sementara variasi ringan dalam pH telah dikaitkan dengan penurunan homogenitas rasa dan penampilan pada suspensi pediatrik. Dengan demikian, kombinasi pemantauan organoleptik dan pH dalam stabilitas studi memberikan wawasan penting mengenai integritas dan kualitas formulasi cair oral sepanjang masa simpan (Jitcă et al., 2023).

Viskositas sediaan cair oral memainkan peran krusial dalam menjaga stabilitas fisik dan akurasi dosis; formulasi dengan viskositas terlalu rendah dapat menyebabkan sedimentasi cepat zat aktif, sedangkan viskositas terlalu tinggi dapat menghambat redispersibilitas dan memengaruhi kemudahan penggunaan, seperti yang ditunjukkan oleh nalokson dan propranolol, formulasi dengan viskositas lebih tinggi menunjukkan ketidakakuratan dosis hingga 4,4 % saat menggunakan cup, meski dengan syringe tetap

dalam ambang 0–2,4 % (Attebäck, Hedin, & Mattsson, 2022). Di sisi lain, parameter kandungan zat aktif (potensi) secara rutin dianalisis menggunakan metode HPLC yang tervalidasi sebagai bagian dari studi stabilitas; misalnya, Mansourian et al. (2023) melaporkan bahwa berbagai API dalam suspensi berbasis SyrSpend® SF PH4 mempertahankan ≥ 90 % potensi hingga 90 hari pada suhu ruang dan 2–8 °C, yang mencerminkan kestabilan kimia yang baik dan kompatibilitas API-eksipien dalam formulasi tersebut (Mansourian et al., 2023). Dengan demikian, monitoring viskositas dan potensi secara simultan menjadi penting untuk memastikan integritas teknologi sediaan, keakuratan dosis, serta mutu kimia selama umur simpan.

Profil degradasi dalam studi stabilitas sediaan cair oral umumnya dianalisis menggunakan teknik forced degradation dan metode analisis seperti HPLC serta spektrofotometri UV-Vis. Misalnya, pada penelitian degradasi sediaan infus siprofloksasin, sampel diberikan perlakuan panas serta asam dan basa, kemudian dianalisis dengan HPLC kolom C18 dan detektor PDA, menghasilkan degradasi hingga sekitar 10 % pada pemanasan dan 100 % pada perlakuan asam/basa dalam 120 menit, diikuti validasi metode yang meliputi selektivitas, akurasi, presisi, linearitas, LOD, dan LOQ. Selain itu, uji kinetik degradasi sirup parasetamol dan ibuprofen menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada rentang suhu mulai 29 °C hingga 60 °C menunjukkan penurunan kadar yang terukur secara signifikan seiring waktu, memperlihatkan kecepatan degradasi yang meningkat pada suhu tinggi. Kombinasi penggunaan HPLC untuk identifikasi produk degradasi dan spektrofotometri UV-Vis untuk pemantauan kadar API menjadi pendekatan standar dalam mengevaluasi profil degradasi sediaan cair, memastikan metode analitik valid dan hasil uji dapat mendukung prediksi umur simpan produk.

Stabilitas mikrobiologi sediaan cair oral menggambarkan kemampuan formulasi untuk tetap bebas kontaminasi sepanjang masa simpan, dengan parameter seperti total jumlah bakteri aerob (TAMC) dan yeast/mold count (TYMC) harus tetap di bawah batas maksimal 100 CFU/mL untuk bakteri dan 10 CFU/mL untuk jamur menurut Farmakope Eropa. Kontaminasi mikroba tidak hanya dapat merusak sifat fisik seperti munculnya kekeruhan, bau, dan rasa aneh pada sirup berbasis gula, tetapi juga dapat membawa risiko kesehatan serius terutama bagi pasien rentan seperti anak-anak dan lansia. Strategi pencegahan meliputi penggunaan air steril, sterilisasi kemasan primer, penambahan sistem pengawet yang efektif, serta pelaksanaan praktik cGMP dan uji tantangan (“challenge test”) untuk memastikan daya tahan mikrobiologis formulasi misalnya, losartan potassium 5 mg/mL menunjukkan stabilitas mikrobiologi hingga 28 hari di 4 °C dan suhu ruang ketika disusun dalam kondisi terkendali. Monitoring rutin selama periode in-use dan stabilitas juga diperlukan, karena faktor manusia, peralatan, dan lingkungan dapat memicu kontaminasi bahkan saat produk disimpan dalam kemasan tertutup (Murtaza et al., 2021).

5. Implikasi Regulasi dan Praktik Industri

Stabilitas sediaan oral merupakan aspek fundamental dalam pengajuan izin edar (NDA/ANDA) karena menjadi bukti ilmiah bahwa produk aman, efektif, dan mutunya dipertahankan selama masa simpan. Badan regulasi seperti FDA, EMA, WHO, dan otoritas nasional mengharuskan penyertaan data stabilitas jangka panjang (minimal 6–12 bulan) dan data dipercepat sesuai panduan ICH Q1A(R2), untuk menetapkan umur simpan dan kondisi penyimpanan yang valid. Bila data stabilitas ini kurang atau tidak lengkap, misalnya

hanya didukung model akselerasi tanpa data real-time zona iklim tujuan, permohonan bisa ditolak, ditunda, atau disetujui dengan batasan umur simpan sementara (misalnya 12 atau 24 bulan) . Selain itu, stabilitas data wajib di-submit sebagai bagian dari bagian CMC (Chemistry, Manufacturing, and Controls) dalam NDA, dengan protokol studi yang terdokumentasi dan statistik valid sebagai persyaratan GMP. Dengan kata lain, keberadaan stabilitas data yang komprehensif adalah prasyarat untuk memperoleh persetujuan regulator, menjamin integritas produk saat distribusi, serta meminimalkan risiko penundaan, penarikan produk, atau revisi label di kemudian hari.

Industri farmasi meningkatkan stabilitas sediaan cair oral melalui strategi cermat dalam memilih dan menetapkan konsentrasi buffer, pengawet, dan antioksidan yang sesuai dengan karakteristik zat aktif dan sistem formulasi. Sebagai contoh, dalam formula suspensi merkaptopurin, penambahan antioksidan asam askorbat pada konsentrasi 0,1 % w/v memperpanjang umur simpan dari 5 minggu menjadi 11 minggu, meski penambahan buffer fosfat tidak memberikan peningkatan stabilitas yang berarti. Selain itu, studi komprehensif formulasi oral menunjukkan bahwa penggunaan sorbat dan glikol sebagai cosolven dalam pH terkontrol secara signifikan meningkatkan perlindungan antimikroba, di mana konsentrasi sorbat 0,08–0,10 % pada pH sekitar 5 efektif memenuhi standar USP dan JP tanpa memerlukan kadar yang lebih tinggi. Sementara itu, analisis kompatibilitas dari Mansourian et al. (2023) menegaskan pentingnya memilih eksipien suspending vehicle seperti SyrSpend® SF PH4 untuk menjaga potensi zat aktif $\geq 90\%$ hingga 90 hari pada suhu ruang maupun lemari es . Dengan demikian, keberhasilan formulasi sediaan cair oral sangat bergantung pada pemilihan eksipien dan sistem stabilisasi yang tepat, yang dibuktikan melalui uji kompatibilitas, forced degradation, dan uji tantangan mikroba.

Penggunaan kemasan primer yang tepat seperti botol kaca amber dan strip foil memiliki peran krusial dalam melindungi sediaan cair oral dari degradasi fisik, kimia, dan mikrobiologi. Botol kaca amber terbukti efektif menyaring sinar UV hingga 98%, sehingga menjaga kestabilan zat aktif yang sensitif terhadap cahaya seperti nifedipin atau rangkaian vitamin, dan juga menawarkan hambatan tinggi terhadap uap air dan oksigen, menjadikannya pilihan ideal dalam uji stabilitas jangka panjang sesuai ICH Q1B dan zona iklim tropis. Studi komparatif menunjukkan bahwa vitamin K₁ dalam wadah kaca amber mempertahankan minimal 90% potensi selama 105 hari, sedangkan dalam syringe plastik penurunan terjadi hanya dalam 14 hari. Selain itu, strip foil dan blister plastik-aluminium foil menghasilkan hambatan total terhadap cahaya, oksigen, dan kelembapan, sering digunakan sebagai lapisan sekunder atau kemasan tambahan untuk produk yang sangat sensitif. Berbagai penelitian menggarisbawahi bahwa selain memahami sensitivitas API terhadap faktor eksternal, penting juga untuk memilih desain kemasan yang mempertimbangkan volume headspace, jenis material, dan ketahanan terhadap pengangkutan dan suhu, demi menjaga mutu dan keefektifan produk sepanjang umur simpan.

KESIMPULAN

Kajian ini menunjukkan bahwa mutu, keamanan, dan efektivitas sediaan cair oral sangat bergantung pada pendekatan terpadu yang mencakup pemilihan eksipien yang

tepat, pengujian stabilitas yang menyeluruh, serta penggunaan kemasan yang sesuai. Formulasi harus mampu mempertahankan viskositas optimal dan kandungan zat aktif minimal 90 persen dengan bantuan buffer, pengawet, dan antioksidan yang kompatibel serta tervalidasi secara ilmiah. Uji stabilitas jangka panjang dan dipercepat sesuai pedoman ICH memberikan dasar ilmiah untuk penetapan umur simpan yang andal. Kemasan primer seperti botol kaca amber dan strip foil terbukti lebih efektif dalam melindungi sediaan dari paparan cahaya, oksigen, dan kelembapan dibandingkan kemasan plastik biasa. Penerapan strategi stabilisasi dalam kerangka Quality by Design yang didukung metode analitik valid menjadi kunci dalam menghasilkan sediaan cair oral yang stabil, aman, dan sesuai regulasi, serta memberikan manfaat optimal bagi pasien termasuk kelompok rentan seperti anak-anak dan lansia.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Attebäck, M., Hedin, B., and Mattsson, S. "Formulation Optimization of Extemporaneous Oral Liquids Containing Naloxone and Propranolol for Pediatric Use." *Scientia Pharmaceutica* 90, no. 1 (2022): 15.
- [2] Belayneh, A., and Tessema, A. G. "A Systematic Review of the Stability of Extemporaneous Pediatric Oral Formulations." *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics* 12 (2021): 93–105.
- [3] Boscolo, O., Perra, F., Salvo, L., Buontempo, F., and Lucangioli, S. "Formulation and Stability Study of Omeprazole Oral Liquid Suspension for Pediatric Patients." *Hospital Pharmacy* 55, no. 4 (2020): 1–8.
- [4] Carpentier, T., Maillard, E., Royer, M., and Marçon, F. "Antimicrobial Preservation Efficacy of Liquid Glucose and Maltitol Syrups with and without 0.1% Sorbic Acid." *Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy* 6, no. 1 (2021): 3–9.
- [5] Carpentier, T., Maillard, E., Royer, M., and Marçon, F. "Interactions Between Sorbic Acid, Cosolvents, and pH in Antimicrobial Efficacy of Oral Liquids." *Journal of Pharmaceutical Sciences* 108, no. 5 (2019): 1739–1747.
- [6] Duralliu, A., Matejtschuk, P., Stickings, P., Hassall, L., Tierney, R., and Williams, D. R. "The Influence of Moisture Content and Temperature on the Long-Term Storage Stability of Freeze-Dried High Concentration Immunoglobulin G (IgG)." *Pharmaceutics* 12, no. 4 (2020).
- [7] Foley, L., et al. "Investigation of the Physical, Chemical and Microbiological Stability of Losartan Potassium 5 mg/mL Extemporaneous Oral Liquid Suspension." *Molecules* 26, no. 2 (2021): 301.
- [8] International Conference on Harmonisation (ICH). *Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A(R2): ICH Harmonised Tripartite Guideline*. Geneva: ICH, 2003.
- [9] Jîtcă, C. M., Jîtcă, G., Ősz, B. E., Pușcaș, A., and Imre, S. "Stability of Oral Liquid Dosage Forms in Pediatric Cardiology: A Prerequisite for Patient's Safety—A Narrative Review." *Pharmaceutics* 15, no. 1 (2023): 235.
- [10] Lingertat-Walsh, K., Law, S., and Walker, S. E. "Stability of Extemporaneously Compounded Domperidone 5 mg/mL Suspension in Oral Mix in Plastic and Glass Bottles and Plastic Syringes." *Canadian Journal of Hospital Pharmacy* 71, no. 3 (2018).
- [11] Makkad, S., Sheikh, M., Shende, S., and Jirvankar, P. "Pharmaceutical Excipients:

- Functions, Selection Criteria, and Emerging Trends.” *International Journal of Pharmaceutical Investigation* 15, no. 2 (2025): 361–376.
- [12] Mansourian, M., Dijkers, E., Silva, C. C. V., and Polonini, H. C. “Compatibility of Commonly Used Active Pharmaceutical Ingredients in a Ready-to-Use Oral Suspending Vehicle.” *Pharmaceutics* 15, no. 10 (2023).
- [13] Murtaza, G., Ahmed Khan, M., Zeb-Un-Nisa, M., and Shafiq, S. “A Review on the Microbial Contamination in the Non-Sterile Pharmaceutical Products.” *Pharmaceutical Science and Technology* 5, no. 2 (2021): 68.
- [14] RSC Pharmaceuticals. “Particle-Based Investigation of Excipient Stability under Stress Conditions.” *Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Discovery*, 2025.
- [15] Rouaz, F. A., El Khirat, S., Cherrah, Y., and Alaoui, T. “Potentially Harmful Excipients in Oral Liquid Forms Used in Neonatology and Pediatrics Units.” *Pharmaceutics* 15, no. 3 (2023): 716.
- [16] Santovena, A., Ortega, G., and Zubiaur, M. “Development, Quality by Design-Based Optimization, and Stability Assessment of Oral Liquid Formulations Containing Baclofen for Hospital Use.” *Pharmaceutics* 14, no. 10 (2022): 2117.
- [17] Sutriyo, and Nisa, Z. M. “Preparation and Physicochemical Stability of Liquid Oral Dosage Forms Free of Potentially Harmful Excipient Designed for Pediatric Patients.” *International Journal of Applied Pharmaceutics* 10, no. 5 (2018): 152–157.
- [18] Vázquez-Blanco, S., González-Freire, L., Dávila-Pousa, M. C., and Crespo-Diz, C. “pH Determination as a Quality Standard for the Elaboration of Oral Liquid Compounding Formula.” *Farmacia Hospitalaria* 42, no. 6 (2018): 221–227.