



Review : Evaluasi Stabilitas dan Inkompatibilitas Sediaan Oral Liquid

*Windi Fresha Qomara*¹, Ida Musfiroh², Rina Wijayanti³*

¹Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jatinangor, Kabupaten Sumedang, 45363

²Departemen Analisis Farmasi dan Kimia Medisinal, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jatinangor, Kabupaten Sumedang 45363

³Product Development, PT. Menari Indria Laboratories, Cikarang Selatan, Kabupaten Bekasi, 17530

*E-mail: windi18001@mail.unpad.ac.id

(Submit 07/01/2023, Revisi 20/01/2023, Diterima 14/02/2023, Terbit 21/03/2023)

Abstrak

Stabilitas suatu sediaan sangat penting dalam menentukan kualitas, efikasi dan keamanan suatu produk karena produk yang stabil dapat menentukan keberhasilan pengobatan. Banyak faktor yang mempengaruhi suatu produk menjadi tidak stabil. Salah satu bentuk sediaan farmasi yang paling disukai adalah sediaan cairan oral karena kemudahan dalam mengkonsumsinya. Untuk menentukan stabilitas dan kompatibilitas sediaan oral liquid dilakukan pencarian literature pada situs *Google Scholar* dan PUBMED menggunakan kata kunci dengan total jurnal yang didapatkan adalah 266 jurnal dan setelah diskriminasi terdapat 21 jurnal yang masuk kriteria inklusi dan totalnya digunakan 53 referensi dalam review ini. Dari hasil pencarian literatur tersebut didapatkan bahwa banyak faktor yang dapat mempengaruhi kestabilan sediaan cair oral seperti suhu, pH dan juga mikroba. Untuk itu dalam proses formulasi perlu dikaji keadaan yang paling cocok dengan karakteristik bahan yang digunakan baik zat aktif, eksipien maupun bahan kemasan. Untuk menentukan kestabilan sediaan farmasi dilakukan dengan uji stabilitas dengan mengatur suhu dan kelembaban sesuai dengan zona iklim serta pengujian dilakukan pada rentang waktu tertentu. Setelah melakukan uji stabilitas perlu dilakukan evaluasi sediaan seperti penampilan baik dari warna, bau, rasa, kemudian dari viskositas, pH, kejernihan, endapan dan juga pemisahan fase, serta kadar sediaan.

Kata kunci: Evaluasi Sediaan, Formulasi, Inkompatibilitas, Sediaan cair oral, Stabilitas

Pendahuluan

Stabilitas adalah salah satu atribut kritis dan penting dalam pengembangan produk karena dapat mempengaruhi kualitas, efikasi dan keamanan suatu produk atau produk dalam penyimpanan dan penggunaannya harus memiliki sifat dan karakteristik yang masih sama dengan saat produk dibuat (1)(2)(3). Salah satu faktor yang menyebabkan ketidakstabilan produk adalah inkompatibilitas yang bisa saja terjadi selama proses pencampuran, formulasi, pembuatan, pengemasan, penyimpanan dan administrasi obat (4). Kadar zat aktif suatu sediaan farmasi menentukan keberhasilan pengobatan karena apabila kadarnya kurang dari dosis efektif dapat mempersulit penyembuhan suatu penyakit (5)(6). Sediaan farmasi atau obat dikatakan stabil apabila tidak mengalami pengurangan kadar selama masa penyimpanan, selain itu tidak terjadi perubahan warna, bau ataupun bentuk dan tidak ada cemaran mikroba (7).

Dalam penggunaan dan penyimpanan obat harus diperhatikan agar terhindar dari degradasi yang bisa disebabkan oleh adanya oksigen serta kelembaban, kemudian untuk masalah menutupi rasa sediaan farmasi dapat dibuat dalam sediaan cair (8). Sediaan oral cair identik atau sering digunakan oleh anak-anak, namun tidak jarang juga digunakan oleh orang dewasa karena kesulitan menelan (9)(10). Formulasi yang dibuat harus memiliki stabilitas maksimum, misalnya pada sediaan emulsi untuk menghindari terjadinya pemisahan fase dan pada suspensi partikelnya tidak menggumpal dan tetap terdistribusi secara merata di dalam sistem dispersinya (11)(12).

Alasan sediaan cair lebih disukai dibandingkan sediaan padat juga karena dalam pemberiannya dosis sediaan cair lebih mudah diatur dan disesuaikan dengan kebutuhan anak, serta dapat meningkatkan bioavailabilitas serta perubahan dosis yang fleksibel saat digunakan untuk pasien dengan gangguan ginjal dan hati (5)(13). Larutan adalah salah satu sediaan cair yang mengandung satu atau beberapa zat kimia yang terlarut dimana larutan oral yang mengandung gula atau sukrosa disebut dengan sirup (14). Sedangkan cairan oral lain yang terdiri dari campuran dua fase cairan yang mengandung bahan obat dan terdispersi di dalam cairan pembawa biasanya fasenya adalah fase minyak dan fase air (15). Suspensi juga merupakan sediaan cair oral yang mengandung partikel padat yang tidak larut, suspensi juga terdispersi dalam fase cair (16). Dalam review ini akan dibahas terkait evaluasi terkait stabilitas dan inkompatibilitas khususnya untuk sediaan oral cair yang berguna untuk menentukan efektifitas obat tetap terjaga hingga sampai ditangan pasien.

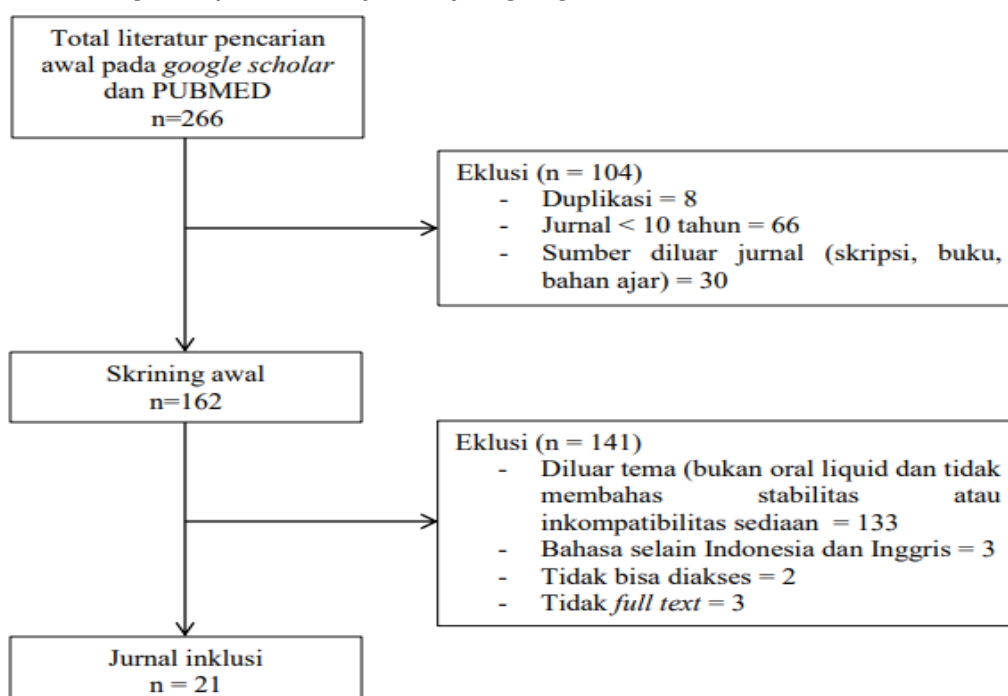
Metode

Dalam studi literature ini dilakukan dengan bantuan pencarian melalui dua situs pencarian jurnal yaitu menggunakan *google scholar* dan melalui situs pencarian PUBMED dengan kata kunci pada tabel 1.

Tabel 1 Kata Kunci yang digunakan pada Situs Pencarian

Situs Pencarian	Kata Kunci
<i>Google Scholar</i>	("Oral Liquid" OR "Liquid Drug") AND ("Drug Stability" OR Drug STabilities") AND ("Drug Incompatibility" OR "Drug Incompatibilities") "Sediaan Cairan" AND "Stabilitas Obat" OR "inkompatibilitas obat"
PUBMED	((("evaluability"[All Fields] OR "evaluate"[All Fields] OR "evaluated"[All Fields] OR "evaluates"[All Fields] OR "evaluating"[All Fields] OR "evaluation"[All Fields] OR "evaluation s"[All Fields] OR "evaluations"[All Fields] OR "evaluative"[All Fields] OR "evaluatively"[All Fields] OR "evaluatives"[All Fields] OR "evaluator"[All Fields] OR "evaluator s"[All Fields] OR "evaluators"[All Fields]) AND (("mouth"[MeSH Terms] OR "mouth"[All Fields] OR "oral"[All Fields]) AND ("liquid"[All Fields] OR "liquid s"[All Fields] OR "liquids"[All Fields]))) OR (("liquid"[All Fields] OR "liquid s"[All Fields] OR "liquids"[All Fields]) AND "Drug"[All Fields])) AND "Drug Stability"[MeSH Terms] AND "Drug Incompatibility"[MeSH Terms]).

Dari hasil pencarian didapatkan artikel dari *google scholar* sebanyak 194 dengan bahasa inggris, 18 artikel bahasa Indonesia dan dari PUBMED sebanyak 54 artikel, sehingga total awal artikel yang didapatkan adalah 266 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 21 jurnal yang digunakan dalam review artikel ini.

**Gambar 1** Skrining Literatur

Hasil dan Pembahasan

Tabel 2 Ringkasan Jurnal yang Digunakan

Penulis	Tahun Jurnal	Uji Evaluasi	Hasil
Anggraini (17)	2013	Kekeruhan dan endapan pada sediaan cairan	Sediaan cairan stabil apabila tidak terjadi kekeruhan dan endapan, serta dapat dikocok dan terdispersi kembali
Lin, <i>et al</i> (18)	2013	Uji mikrobiologi untuk menentukan <i>Beyond Use Date</i> (BUD) sediaan oral likuid.	Stabilitas mikrobiologi menurun pada sediaan yang telah digunakan disimpan pada suhu ruang karena adanya mikroba, sediaan tersebut lebih stabil jika disimpan pada lemari pendingin.
Petit-Jean, <i>et al</i> (19)	2013	Uji Stabilitas mikrobiologi dan fisikokimia suspensi ranitidine hidroklorida 15 mg/ml	Pengujian dilakukan selama 90 hari dengan variasi suhu penyimpanan. Terjadi perubahan pH pada sediaan yang disimpan pada suhu 4°C tetapi tidak pada suhu 25°C, serta BUD sediaan jauh lebih lama pada suhu 4°C.
Helmy (20)	2013	Jenis uji stabilitas sediaan farmasi	Uji stabilitas dapat dilakukan pada periode waktu singkat (<i>short term</i>) yaitu selama 24 jam dan pada periode waktu panjang (<i>long term</i>) yaitu selama 6 bulan.
Polonini, <i>et al</i> (9)	2015	Evaluasi kompatibilitas bahan aktif dalam suspensi oral.	Pengujian dilakukan dengan variasi suhu penyimpanan yaitu pada suhu dingin (2-8° C) dan suhu ruang (20-25° C) selama 90 hari, dan dari total 10 suspensi yang digunakan semuanya stabil.
Berthe-Aucejo, <i>et al</i> (21)	2015	Evaluasi stabilitas sirup kering	Sirup kering harus direkonstitusi dengan benar untuk mengurangi terjadinya kesalahan pemberian obat kepada pasien
Matysova, <i>et al</i> (22)	2015	Evaluasi stabilitas formulasi sediaan oral likuid yang sedang dikembangkan	Pengukuran kadar pada uji stabilitas dapat dilakukan menggunakan instrument kromatografi cair kinerja tinggi. Pada jurnal ini uji stabilitas yang digunakan adalah menggunakan suhu ruang tanpa perlindungan cahaya.
Rusell, <i>et al</i> (23)	2015	Evaluasi formulasi ramipril cair oral	Hasil pengujian menunjukkan bahwa secara fisik tidak terdapat sedimentasi serta dari segi pH, penampilan dan bau formulasi dapat diterima selama pengujian stabilitas dipercepat dan jangka panjang. Namun, pada uji stabilitas dipercepat

			ditemukan degradasi yang mungkin terjadi karena suhu tinggi sehingga untuk penyimpanan disarankan pada suhu sejuk (<25°C).
Polonini, <i>et al</i> (24)	2016	Evaluasi kompatibilitas mikrobiologi dan fisikokimia dari suspensi obat golongan pompa proton inhibitor (PPI)	Semua suspensi yang memenuhi kriteria stabilitas fisikokimia juga memenuhi kriteria keseragaman kandungan, kemudian suspensi tetap dapat stabil secara mikrobiologis selama 60 hari.
Medeiros, <i>et al</i> (25)	2016	Bentuk ketidakstabilan pada sediaan cairan	Sediaan cairan yang tidak stabil dapat membentuk endapan, serta untuk menentukannya juga dapat dilihat dari viskositas sediaan.
Karlida dan Musfiroh (26)	2017	Hal yang mempengaruhi kualitas sediaan cairan	Salah satu yang berpengaruh terhadap kualitas sediaan adalah suhu penyimpanan, sehingga ruang penyimpanan perlu dimonitoring dan dikendalikan sesuai dengan persyaratan masing-masing sediaan.
Ghaderi, <i>et al</i> (27)	2017	Inkompatibilitas fisikokimia pada formulasi cairan oral	Terdeteksinya inkompatibilitas dengan munculnya reaksi maillard pada sediaan oral liquid akibat bereaksinya dekstrosa dengan gugus amin yang ada pada sertralin.
Uriel, <i>et al</i> (28)	2017	Evaluasi stabilitas dari 12 formulasi cairan oral	Uji stabilitas dilakukan pada 0, 30, 60, dan 90 hari dan disimpan pada suhu kamar dan suhu dingin dengan hasil parameter tidak adanya perubahan bau, warna atau tampilan pada sediaan
Marei, <i>et al</i> (29)	2017	Aktivitas antimikroba, serta uji stabilitas fisik dan viskositas pada sediaan nanoemulsi	Stabilitas fisik sediaan emulsi dilihat dari terpisahnya atau pecah antara fase air dan minyak, untuk itu uji stabilitas dilakukan dengan cara sentrifugasi dan didapatkan sediaan uji stabil. Stabilitas sediaan uji pada suhu penyimpanan yang berbeda juga menunjukkan sediaan stabil tanpa adanya pemisahan fase. Kadar antimikroba juga merupakan aspek penting untuk menentukan stabilitas mikrobiologi sediaan.
Cirri, <i>et al</i> (30)	2018	Evaluasi sediaan cairan hidroklortiazid pada pasien anak	Dilakukan reformulasi sediaan untuk sediaan cairan dan didapatkan sediaan stabil dengan melihat dari segi pH dan suhu penyimpanan.

Amin, <i>et al</i> (31)	2018	Evaluasi sediaan suspensi kering untuk pasien pediatrik guna menutupi rasa pahit obat	Stabilitas adalah salah satu masalah yang dipertimbangkan pada sediaan cairan oral. Untuk itu perlu dilakukan uji stabilitas. Dari uji stabilitas dapat ditentukan suhu dan kondisi yang cocok untuk penyimpanan suatu sediaan sehingga dapat menjaga efikasi dan keamanan obat.
Abdelrasoul, <i>et al</i> (32)	2018	Stabilitas fisik dan viskositas sediaan nanoemulsi	Sediaan dapat mengalami dekomposisi yang dapat mempengaruhi kualitas sediaan, sehingga uji stabilitas perlu dilakukan. Sediaan uji nanoemulsi memiliki stabilitas yang baik.
Adi, <i>et al</i> (13)	2019	Stabilitas asam folat dalam nanoemulsi berbasis vitamin E	Pembuatan formula nanoemulsi asam folat untuk mengevaluasi stabilitasnya. Dimana asam folat sensitif terhadap pH dan cahaya, dari hasil pengujian asam folat yang dibuat nanoemulsi dapat stabil pada suhu ruang selama 14 hari, dan juga stabil secara fisikokimia. Hal ini lebih baik dibandingkan asam folat dibuat dalam sediaan cairan lain, selain itu sediaan nanoemulsi ini juga mengirangi laju degradasi asam folat dala media air.
Haung, <i>et al</i> (33)	2020	Uji stabilitas sediaan nanoemulsi	Parameter uji stabilitas sediaan nanoemulsi dari kadar sediaan, variasi pH dan suhu penyimpanan.
Meyer, <i>et al</i> (34)	2020	Uji stabilitas dan konsistensi formulasi cairan oral	Penentuan kestabilan suatu sediaan farmasi adalah dengan mengukur kadar sediaan pada rentang waktu tertentu. Menurut farmakope amerika bahwa <i>beyond use date</i> dari sediaan cairan oral adalah 14 hari.

Studi stabilitas diperlukan untuk menentukan atau memilih bahan pengemas dan kondisi penyimpanan yang cocok untuk suatu produk sehingga dapat terhindar dari perubahan fisika dan kimia serta menghindari interaksi antara zat aktif dan eksipien (1). Secara umum stabilitas dibagi menjadi berikut :

1. Stabilitas Fisika

Inkompatibilitas atau interaksi antara dua atau lebih substans yang akhirnya dapat mempengaruhi perubahan warna, bau, rasa, viskositas dan morfologi juga merupakan penyebab terjadinya ketidakstabilan sediaan farmasi (4)(25). Terjadinya perubahan bentuk fisik seperti perubahan penampakan, perubahan viskositas, perubahan warna, presipitasi, pembentukan polimorf, perubahan absorpsi obat. Perubahan-perubahan tersebut dapat melibatkan transisi polimorfik, solvasi dan desolvasi, pertukaran garam

dan garam, amorfisasi dan pengembalian ke bentuk kristal dan penyarapan kelembaban (1). Transisi fase dapat terjadi selama proses emulsifikasi, sehingga perlu diperhatikan parameter seperti suhu, pH, komposisi dan lain-lain, ketidakstabilan akibat transisi fase dapat menyebabkan flokulasi, sedimentasi, koalesensi yang mana untuk evaluasinya dapat dilakukan uji pH dan uji viskositas sediaan menggunakan viskometer *Brookfield* atau *Ostwald* (35)(36).

2. Stabilitas Kimia

Stabilitas kimia adalah kemampuan suatu produk farmasi dalam mempertahankan keutuhan kimiawi dan juga potensi zat aktif yang tertera dalam batasan spesifikasi atau nilai keberterimaannya dimana stabilitas kimia ini sangat dipengaruhi oleh kondisi dan tempat penyimpanan (37). Melibatkan reaksi kimia seperti hidrolisis, oksidasi, epimerisasi, isomerisasi, dekarboksilasi, dehidrasi dan lainnya, contohnya terjadi pada aspirin, parasetamol, sulfacetamid, indometasin, prokain, digoxin, riboflavin, linkomisin, kloramfenikol, penisilin, sefalosporin dan benzodiazepine (1)(38).

3. Stabilitas Mikrobiologi

Stabilitas mikrobiologi menampilkan waktu simpan dari sediaan farmasi selama periode penyimpanan untuk mencegah efek terjadinya kontaminasi mikroba (39). Ketidakstabilan mikrobial pada sediaan farmasi adalah parameter kritis dalam mengevaluasi penampilan dan kualitas produk karena mikroba juga dapat mempengaruhi sifat fisikokimia produk yang akhirnya dapat menurunkan *shelf life* (40). Stabilitas mikrobiologi produk sangat penting untuk kemanjuran dan keamanan obat produk. Khasiat pengawet harus tetap tidak berubah dalam batas waktu yang ditentukan, selain itu pengawet ditambahkan dengan tujuan pencegahan pertumbuhan mikroba di sediaan farmasi. Jika suatu produk terkontaminasi patogen dapat mengakibatkan konsekuensi yang parah bagi kesehatan konsumen (1).

4. Fotostabilitas

Banyak obat dan bahan obat yang sensitive terhadap cahaya dan ketika dibuat suatu formula maka produk tersebut mungkin mengalami degradasi selama pembuatan, penyimpanan atau administrasi, fotostabilitas sendiri diartikan sebagai reaksi suatu senyawa obat terpapar radiasi dari cahaya matahari, cahaya ultraviolet (UV) atau cahaya visible yang akhirnya mempengaruhi sifat fisikokimia produk tersebut (1). Fotos degradasi dapat diamati dengan adanya perubahan warna produk, terjadinya kekeruhan, hilangnya viskositas atau terjadi pengendapan (41).

Dari 21 jurnal pada tabel 1 menunjukkan bahwa proses penyimpanan obat sangat berperan penting terhadap kestabilan sediaan. Banyak faktor yang mempengaruhi terjadinya ketidakstabilan sediaan diantaranya adalah karena suhu (18) (19) (9) (23) (26), dipengaruhi oleh pH (19) (23) (30) (13) (33), mikroba (18) (24). Pada sediaan cair oral, pH dan viskositas merupakan salah satu titik kritis yang dapat mempengaruhi kestabilan (42). Berikut adalah beberapa faktor yang mempengaruhi sifat fisika dan kimia suatu produk dan berhubungan dengan kestabilan suatu produk dibagi 2 yaitu (1)(43):

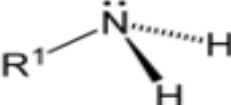
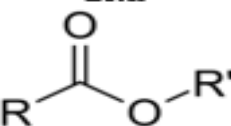
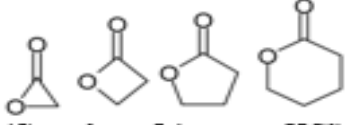
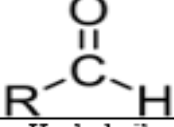
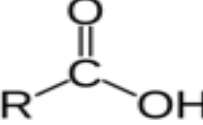
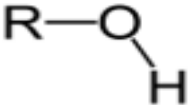
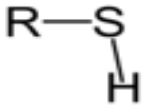
- Faktor Eksternal

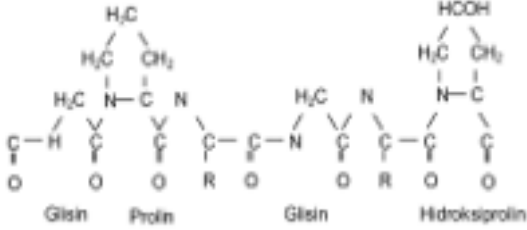
Termasuk suhu, cahaya atau radiasi cahaya, uap air kelembaban, oksigen, karbon dioksida dan juga kontaminasi mikroba

- Faktor Internal

Termasuk pH, pelarut, polaritas media, spesies buffer, kekuatan ionik, ukuran partikel, kontaminasi logam, dan interaksi zat-aktif dengan zat aktif, zak aktif dengan eksipien dan zat aktif dengan kontainer

Tabel 3 Interaksi Zat Aktif berdasarkan Gugus Fungsi dengan Eksipien

Gugus Fungsi (Contoh Zat Aktif)	Inkompatibel dengan	Tipe Reaksi
Amin Primer  (Contohnya Asiklovir)	Mono dan Disakarida (Contohnya Laktosa)	Reaksi Mailard
Ester  (Contohnya Moexipril)	Bahan dasar (Contohnya Magnesium Hidroksida)	Hidrolisis ester
Lakton  (Contohnya Irinotecan HCl)	Bahan dasar (Contohnya Magnesium Hidroksida)	Pembukaan cincin (hidrolisis)
Aldehid 	Amin, Karbohidrat	Aldehid-amin, basa Schiff atau pembentukan glikosilamin
Karboksil 	Basa	Pembentukan garam
Alkohol  (Contohnya Morfin)	Oksigen	Oksidasi menjadi aldehid dan keton
Sulfhidril  (Contohnya Captopril)	Oksigen	Dimerisasi
Fenol	Logam, poliplasdon	Kompleksasi

		
Gelatin 	Surfaktan kationik	Denaturasi

(Bharate, *et al*, 2010)

Efek terapi dari suatu obat berasal dari gugus fungsi tertentu, tetapi apabila terjadi interaksi dengan komponen senyawa lain seperti eksipien atau zat aktif lainnya dapat menyebabkan dekomposisi obat yang dapat mempengaruhi efek terapinya (44)(45). Terjadinya dekomposisi produk juga dapat menimbulkan toksisitas dari produk (41). Preformulasi sebelum pengembangan obat tujuannya untuk melihat dan memahami interaksi fisiko kimia antara zat aktif dan eksipien untuk menjaga konsistensi khasiat, keamanan dan kestabilan dari produk (46). Tabel 3 adalah beberapa contoh interaksi yang dapat terjadi antara zat aktif dan eksipien berdasarkan gugus fungsi pada zat aktifnya (44)(47). Salah satu contohnya adalah zat aktif yang memiliki gugus fungsi amin primer seperti yang terdapat pada asiklovir inkompatibel dengan eksipien monosakarida dan disakarida seperti laktosa. Apabila kedua bahan tersebut dicampurkan maka dapat menimbulkan terjadinya reaksi mailard yaitu reaksi pencoklatan atau perubahan warna sediaan menjadi lebih gelap atau coklat (44)(27). Senyawa farmasi yang digunakan untuk zat aktif mempunyai residu-residu tertentu yang dapat berinteraksi dengan senyawa lain, seperti laktosa mempunyai residu aldehyd, pati mempunyai residu formaldehyd, talk memiliki residu logam berat dan benzyl alcohol mempunyai residu benzaldehyd (47).

Pemilihan bahan pengemas dilihat dari sifat fisika dan kimia produk dengan beberapa syarat seperti tidak bereaksi dengan produk, dapat melindungi produk dari kondisi lingkungan, tidak memberikan rasa dan bau pada produk, tidak beracun, disetujui oleh FDA (48)(49). Untuk menentukan bahan pengemas yang cocok dengan sediaan yang diuji perlu dilakukan uji stabilitas. Uji stabilitas dilakukan untuk memberikan bukti terkait kualitas suatu obat dalam rentang waktu tertentu dan dipengaruhi oleh berbagai faktor lingkungan seperti suhu dan kelembaban, sehingga dapat ditentukan umur simpan dan kondisi penyimpanan dari produk tersebut. Uji stabilitas juga dapat digunakan untuk melihat inkompatibilitas antar bahan atau antar bahan dengan bahan pengemas yang digunakan. Jenis-jenis uji stabilitas diantaranya (50)(51)(52):

1. Uji stabilitas dipercepat (*accelerated test*)

Pada pengujian ini dilakukan peningkatan laju degradasi kimia dan perubahan fisika yaitu dengan cara menyimpan produk atau sediaan dalam kondisi suhu serta kelembaban yang ditingkatkan dari semestinya.

2. Uji stabilitas jangka panjang (*long term testing* atau *real time*)

Uji ini biasanya dilakukan hingga masa kadaluarsa dari sediaan tersebut dan disimpan pada kondisi ruang sesuai dengan zona masing-masing negara.

3. Uji stabilitas intermediet (*intermediat testing*)

Uji stabilitas yang dilakukan dengan kondisi hampir sama dengan keadaan normal atau uji stabilitas jangka panjang tetapi dengan jangka waktu yang lebih singkat yaitu 6 bulan.

4. Uji stabilitas (*stress testing*)

Dilakukan untuk melihat efek ketika suatu obat disimpan pada kondisi stress, biasanya kondisi baik suhu maupun kelembaban yang digunakan jauh dari kondisi semstinya bahkan jauh lebih parah dibandingkan kondisi uji stabilitas dipercepat.

Kondisi penyimpanan berdasarkan zona iklimik yaitu terdiri dari empat zona di dunia yang dibedakan berdasarkan karakteristik iklim masing-masing Negara (52)(53). Berdasarkan iklimnya, Indonesia termasuk ke zona IVB karena memiliki iklim panas dan sangat lembab sehingga untuk pengujian stabilitas *Long Term* dilakukan pada suhu 30°C dengan kelembaban 75% (53)(54).

Kesimpulan

Sediaan cair oral seperti sirup, emulsi atau suspense adalah bentuk sediaan farmasi yang disukai karena banyak digunakan untuk anak-anak dan merupakan solusi untuk pasien yang mengalami susah menelan. Sediaan farmasi yang baik adalah yang aman, efektif dan berkualitas sehingga perlu mempertahankan kadar sediaan sejak diproduksi hingga sampai ditangan konsumen. Untuk mengetahuinya perlu dilakukan uji stabilitas sehingga dapat menentukan umur simpan serta penyimpanan yang cocok untuk sediaan sehingga menghindari terjadinya interaksi inkompatibilitas baik antar zat aktif, zat aktif dengan eksipien dan interaksi dengan kemasan. Sediaan cair oral harus dilakukan evaluasi setelah uji stabilitas seperti dari penampilan baik warna, bau dan rasa, kemudian dari viskositas, pH, kejernihan, endapan dan apakah terjadi pemisahan antara dua fase, serta dari kadar sediaan.

Daftar Pustaka

1. Ahmad I, Sheraz MA, Ahmed S. Stability of drugs and drug products. Medical services journal, Canada. Pakistan: Higher Education Commission; 2016.
2. Nursetiani A, Halimah E. Identifikasi Persentase Kelengkapan Resep Di Salah Satu Rumah Sakit Di Kota Bandung. *Farmaka*. 2020;18(1):9–15.
3. Jose B, Jesy EJ, Nedumpara RJ. World Journal of Pharmaceutical ReseaRch SEED EXTRACTS. *World J Pharm Res*. 2014;3(3):5041–8.
4. Begum SG, Reddy YD, Divya BS, Komali PK, Sushmitha K, Ruksar S. Pharmaceutical Incompatibilites: a Review. *Asian J Pharm Res Dev*. 2018;6(6):56–61.
5. Zulkarnain I. Stabilitas Kimia Dan Usia Simpan Sirup Parasetamol Pada Berbagai Suhu Penyimpanan. *J Ilm As-Syifaa*. 2014;6(1):17–24.
6. Taswin M, Astuti RD, Handayani BT. Klavulanat Dalam Sediaan Dry Sirup Terhadap Daya Hambat Bakteri *Staphylococcus Aureus* The Effect Of Storage Temperature Of The Combination Of Amoxicillin And Clavulanic Acid In Dry Syrup Preparations On Inhibition Of *Staphylococcus aureus* Bacteria. 2021;16(1):40–9.
7. Zaini alifa nur, Gozali D. Pengaruh Suhu Terhadap Stabilitas Obat Sediaan Suspensi. *Farmaka*. 2020;14(2):1–15.
8. Ramadhana AF, Hendriani R. Masalah dan Pengembangan Formulasi Obat Untuk Bentuk Dosis Anak-Anak. *Farmaka*. 2020;18(1):1–15.
9. Polonini HC, Silva SL, Cunha CN, Brandão MAF, Ferreira AO. Compatibility of cholecalciferol, haloperidol, imipramine hydrochloride, levodopa/carbidopa, lorazepam, minocycline hydrochloride, tacrolimus monohydrate, terbinafine, tramadol hydrochloride and valsartan in SyrSpend® SF PH4 oral suspensions. *Pharmazie*. 2015;71:185–91.
10. Binson G, Beuzit K, Migeot V, Marco L, Troussier B, Venisse N, et al. Preparation and physicochemical stability of liquid oral dosage forms free of potentially harmful excipient designed for pediatric patients. *Pharmaceutics*. 2019;11(4).
11. Nurfauziah R, Rusdiana T. Review: Formulasi Nanoemulsi Untuk Meningkatkan Kelarutan Obat Lipofilik. *Farmaka Suplemen*. 2018;16(1):352–60.
12. Wahyuni R, Syofyan, Yunalti S. Formulasi Dan Evaluaso Stabilitas Fisik Suspensi Ibuprofen Menggunakan Kombinasi Polimer Serbuk Gom Arab dan Natrium Karboksimetilselulosa. *Sekol Tinggi Ilmu Farm*. 2017;12.
13. Adi A, Christanto C, Rachmawati H, Adila A. Vitamin E-based Folic Acid Nanoemulsion: Formulation and Physical Evaluation for Oral Administration. *Pharm Nanotechnol*. 2019;7(4):304–13.
14. Depkes RI. Farmakope Indonesia edisi VI. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2020.
15. Handayani FW, Muhtadi A. Perbedaan Emulsi Dan Mikroemulsi Pada Minyak Nabati. *Farmaka*. 2013;4:1–15.
16. Qoriah Alfauziah T. Fakta Dibalik Label “Kocok Dahulu” pada Obat Bentuk Sediaan Suspensi. *Farmasetika.com (Online)*. 2019;3(4):48.

17. Anggraini C. Kajian Kesesuaian Penyimpanan Sediaan Obat pada Dua Puskesmas yang Berada di Kota Palangka Raya. *J Ilm Mhs Univ Surabaya*. 2013;2(2):1–11.
18. Lin CY, Shen LJ, Huang CF, Yang HL, Chen YJ, Wu F-LL. Beyond-use date of extemporaneous morphine hydrochloride oral solution. *J Food Drug Anal*. 2013;21:142–6.
19. Petit-Jean E, Perello L, ... CH-EJ of, 2013 U. Stability of an oral ranitidine suspension (15 mg/ml). *Eur J Hosp Pharm*. 2013;20:46–9.
20. Helmy SA. Pharmacokinetics and relative bioavailability evaluation of linezolid suspension and tablet formulations. *Drug Res (Stuttg)*. 2013 Sep;63:489–94.
21. Berthe-Aucejo A, Girard D, Lorrot M, Bellettre X, Faye A, Mercier JC, et al. Evaluation of frequency of paediatric oral liquid medication dosing errors by caregivers: Amoxicillin and josamycin. *Arch Dis Child*. 2016 Apr 1;1–6.
22. Matysova L, Zahalkova O, Klovrcova S, Sklubalova Z, Solich P, Zahalka L. Development of a gradient HPLC method for the simultaneous determination of sotalol and sorbate in oral liquid preparations using solid core stationary phase. *J Anal Methods Chem*. 2015;1–6.
23. Russell C, Begum S, Hussain Y, Hussain M, Huen D, Rahman AS, et al. Paediatric drug development of ramipril: Reformulation, in vitro and in vivo evaluation. *J Drug Target*. 2015 Oct 21;1–10.
24. Polonini HC, Silva SL, Loures S, Almy R, Balland A, Brandão MAF, et al. Compatibility of proton pump inhibitors in a preservative-free suspending vehicle. *Eur J Hosp Pharm*. 2016;107.
25. Medeiros, Garruti, Batista L, Fonseca C, Fernandes, Coelho L. Taste acceptance of captopril and furosemide extemporaneous oral pediatric formulations among hospitalized children. *J Pharm Care Heal*. 2016;3(2):1–6.
26. Karlida I, Musfiroh I. Suhu Penyimpanan Bahan Baku Dan Produk Farmasi Di Gudang Industri Farmasi. *Farmaka*. 2017;15(4):58–67.
27. Ghaderi F, Nemati M, Siahi-Shadbad MR, Valizadeh H, Monajjemzadeh F. Tracking of the Maillard reaction products in oral liquid formulation of sertraline hydrochloride. *Int J Reseach*. 2017;3(1):1–10.
28. Uriel M, Gómez-rincón C, Marro D. Stability of regularly prescribed oral liquids formulated with SyrSpend® SF. *Pharmazie*. 2017;73:196–201.
29. Marei G, Rabea E, Badawy MEI. Ultrasonic Emulsification and Characterizations of Bio-based Nanoemulsion Formulations Containing Citral with Their Antimicrobial Activity. *Egypt Acad J Biol Sci F Toxicol Pest Control*. 2017;9(3):169–82.
30. Cirri M, Maestrelli F, Mura P, Ghelardini C, Mannelli LDC. Combined approach of cyclodextrin complexation and nanostructured lipid carriers for the development of a pediatric liquid oral dosage form of hydrochlorothiazide. *Pharmaceutics*. 2018;10(287):1–17.

31. Amin F, Khan S, Muhammad S, Shah H, Rahim H, Hussain Z, et al. A new strategy for taste masking of azithromycin antibiotic: Development, characterization, and evaluation of azithromycin titanium nanohybrid for masking of. *ncbi.nlm.nih.gov*. 2018;12:3855–66.
32. Abdelrasoul M, Ahmed AR, Badawy MEI. Formulation, Characterizations and Antibacterial Activity of some Nanoemulsions Incorporating Monoterpenes. *J Plant Prot Path, Mansoura Univ*. 2018;9(10):697–705.
33. Haung H-Y, Wang Y-C, Cheng Y-C, Kang W, Hu S-H, Liu D, et al. Research Article A Novel Oral Astaxanthin Nanoemulsion from *Haematococcus pluvialis* Induces Apoptosis in Lung Metastatic Melanoma. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;1–13.
34. Meyer LM, Stephens K, Carter CA, Pickard W, Johnson PR, Eagerton DH. Stability and consistency of compounded oral liquid levothyroxine formulations. *J Am Pharm Assoc*. 2020 Nov 1;60:168–72.
35. Halimah AN, Nurhabibah N, Sopyan I. Sistem Penghantaran Sediaan Optalmik dengan Insitu Gel. *Maj Farmasetika*. 2020;5(4):180–90.
36. Tungadi R. *Teknologi Nano Sediaan Liquida dan Semisolida*. 2020. 263 p.
37. Kurniawan BR. Stabilitas Resep Racikan Yang Berpotensi Mengalami Inkompatibilitas Farmasetika Yang Disimpan Pada Wadah Tertutup Baik. *J Ilm Mhs Univ Surabaya*. 2013;2(2):1–16.
38. Merchel M, Jamr" Giewicz M. A history of the physical and chemical stability of pharmaceuticals ñ a review. *Acta Pol Pharm - Drug Res*. 2018;75(2):297–304.
39. Gobetti C, Bitencourt A da S, Ayres MV, de Freitas ALP, Mendez ASL, Garcia CV. Evaluation of physicochemical and microbiological stability of liquid preparation from tizanidine hydrochloride tablets - A hospital concern. *Brazilian J Pharm Sci*. 2021;57:1–11.
40. Dao H, Lakhani P, Police A, Kallakunta V, Ajjarapu SS, Wu KW, et al. Microbial Stability of Pharmaceutical and Cosmetic Products. *AAPS PharmSciTech*. 2018;19(1):60–78.
41. Welankiwar A, Saudagar S, Kumar J, Barabde A. Photostability testing of pharmaceutical products. *Int Res J Pharm*. 2013;4(9):11–5.
42. Abdelrasoul M, Eid AR, Badawy MEI. Preparation, characterizations and antibacterial activity of different nanoemulsions incorporating monoterpenes: in vitro and in vivo studies. *Taylor Fr*. 2020;1–25.
43. Pratiwi L, Fudholi A, Martien R, Pramono S. Uji Stabilitas Fisik dan Kimia Sediaan SNEDDS (Self-nanoemulsifying Drug Delivery System) dan Nanoemulsi Fraksi Etil Asetat Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.) Physical and Chemical Stability Test of SNEDDS (Self-nanoemulsifying Drug Delivery System) a. *Tradit Med J*. 2018;23(2):84–90.
44. Bharate SS, Bharate SB, Bajaj AN. Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: A comprehensive review. *J Excipients Food Chem*. 2010;1(3):3–26.
45. Alfaridz F, Musfiroh I. Interaksi Antara Zat Aktif dan Eksipien dalam Sediaan Farmasi. *Maj Farmasetika*. 2020;5(1):23–31.

46. Chadha R, Bhandari S. Drug-excipient compatibility screening-Role of thermoanalytical and spectroscopic techniques. *J Pharm Biomed Anal*. 2014;87:82–97.
47. Hotha KK, Roychowdhury S, Subramanian V. Drug-Excipient Interactions: Case Studies and Overview of Drug Degradation Pathways. *Am J Anal Chem*. 2016;07(01):107–40.
48. Sabah A, Ahmed I, Arsalan A, Arif A, Tanwir S, Abbas A. International Journal of Pharmaceuticals and Review Features , Functions and Selection of Pharmaceutical Packaging materials. *Indian J Pharm Sci Res*. 2014;1(1):1–12.
49. Rahmayanti S. Review Artikel: Tren Dan Kemajuan Terbaru Teknologi Kemasan Sediaan Farmasi (Trend and Recent Advance of Pharmaceutical Packaging). *Farmaka*. 2021;19(1):26–34.
50. WHO Technical Report Series. Annex 9 Guidelines on packaging for pharmaceutical. WHO Tech Rep Ser. 2002;(902):120–53.
51. ICH. Stability Testing of New Drug Substances and Products. Eur Med Agency. 2003;(August):31–40.
52. Megha P, Rajat V, Anju G, Aseem S. Stability Testing Guidelines of Pharmaceutical Products. *J Drug Deliv Ther*. 2018;18(2):169–75.
53. ASEAN. ASEAN guideline on stability study of drug product. 20th ACCSQ-PPWG Meeting. 2013. 1–40 p.
54. Sugiharta S, Ningsih W. Evaluasi Stabilitas Sifat Fisika Kimia Sediaan Krim Ketoconazole dengan Metode Stabilitas Penyimpanan Jangka Panjang. *Maj Farmasetika*. 2021;6(Supl 1):162.

