



## Review Artikel : Formulasi, Evaluasi Dan Stabilitas Sediaan Sirup Paracetamol

Adzkia Pratami Sasaqi, Aulia Permata Sari, Maria Imaculata Sherly Nggiring, Neng Dera Siti Nurholisa, Nita Apriyanti<sup>1</sup>, M. Ramadhan Saputro<sup>2</sup>, Reza Pratama<sup>2</sup>

S1 Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Kota Bandung, Indonesia

### Info Artikel

Artikel *review*

### Riwayat Proses Artikel

Submitted : 16 Oktober 2025

Revised : 17 November 2025

Accepted : 31 Desember 2025

### Corresponding author

M. Ramadhan Saputro

[@ m.ramadhan@bku.ic.id](mailto:m.ramadhan@bku.ic.id)

### Implikasi teoritis dan praktis:

Penelitian ini secara teoritis memperkaya literatur tentang pengaruh formulasi sediaan sirup paracetamol terhadap stabilitas sediaan, dan secara praktis menunjukkan bahwa kombinasi kosolven dan buffer sitrat efektif menjaga kestabilan sirup paracetamol serta dapat dijadikan acuan formulasi yang stabil dan aman.



Hak Cipta: © 2025 oleh penulis. Pemegang lisensi JMF, Institut Kesehatan Karsa Husada Garut, Indonesia. Artikel ini adalah artikel akses terbuka yang didistribusikan di bawah syarat dan ketentuan lisensi Creative Commons

Atribusi (CC BY-NC-SA) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

### ABSTRAK

Pendahuluan: Sirup parasetamol merupakan salah satu sediaan cair oral yang banyak digunakan terutama untuk pasien pediatrik. Namun, stabilitas fisik dan kimia sediaan ini sangat dipengaruhi oleh formulasi dan kondisi penyimpanan. Tujuan review ini adalah menganalisis formulasi, hasil evaluasi mutu, serta stabilitas sediaan sirup parasetamol. Metode: Penelusuran literatur dilakukan melalui basis data Google Scholar, PubMed, dan ResearchGate dengan kata kunci “paracetamol syrup stability”, “accelerated stability test”, dan “formulation of paracetamol syrup”. Artikel diseleksi berdasarkan kesesuaian topik terhadap formulasi, uji evaluasi, dan stabilitas sediaan. Hasil: Formulasi sirup parasetamol umumnya mengandung bahan aktif 125 mg/5 mL dengan kosolven seperti propilen glikol dan gliserin yang berfungsi meningkatkan kelarutan dan kestabilan. Pemanis sukrosa atau madu berperan menjaga viskositas dan rasa. Hasil evaluasi menunjukkan seluruh formula memenuhi persyaratan fisikokimia, dengan pH 4,5–5,5, viskositas ideal 1800–2200 cP, dan kadar zat aktif di atas 90% dari kadar awal. Pada uji stabilitas dipercepat (40°C/75% RH) dan jangka panjang (25°C), sediaan tetap stabil secara kimia dengan penurunan kadar <10%. Paparan suhu tinggi atau cahaya berlebih mempercepat degradasi paracetamol, sementara penyimpanan pada suhu ruang dan botol berwarna amber memberikan kestabilan terbaik. Kesimpulan: Formulasi sirup paracetamol dengan kombinasi kosolven-propilen glikol dan buffer sitrat terbukti menghasilkan sediaan yang stabil secara fisik dan kimia, baik pada uji stabilitas dipercepat maupun jangka panjang.

Kata Kunci : paracetamol, sirup, sediaan, stabilitas dipercepat, uji evaluasi

### ABSTRACT

*Introduction: Paracetamol syrup is one of the most widely used oral liquid preparations, especially for pediatric patients. However, the physical and chemical stability of this preparation is greatly influenced by the formulation and storage conditions. The purpose of this review is to analyze the formulation, quality evaluation results, and stability of paracetamol syrup preparations. Methods: A literature search was conducted through Google Scholar, PubMed, and ResearchGate databases with keywords "paracetamol syrup stability", "accelerated stability test", and "formulation of paracetamol syrup". Articles were selected based on the suitability of the topic to the formulation, evaluation test, and stability of the preparation. Results: Paracetamol syrup formulations generally contain 125 mg/5 mL of active ingredient with cosolvents such as propylene glycol and glycerin that function to increase solubility and stability. Sucrose or honey sweeteners play a role in maintaining viscosity and taste. The evaluation results showed that all formulas met the physicochemical requirements, with a pH of 4.5–5.5, an ideal viscosity of 1800–2200 cP, and active ingredient levels above 90% of the initial level. In accelerated (40°C/75% RH) and long-term (25°C) stability tests, the formulations remained chemically stable with a decrease in concentration of <10%. Exposure to high temperatures or excessive light accelerated paracetamol degradation, while storage at room temperature and in an amber-colored bottle provided the best stability. Conclusion: Paracetamol syrup formulations with a combination of propylene glycol cosolvent and citrate buffer were proven to produce physically and chemically stable formulations, both in accelerated and long-term stability tests.*

**Keywords:** Ethnopharmacology, Traditional Medicinal Plants, Dayak Tribe

## PENDAHULUAN

Sediaan sirup secara umum didefinisikan sebagai larutan yang mengandung sukrosa atau pemanis lain dengan konsentrasi tinggi, ditujukan untuk meningkatkan palatabilitas dan stabilitas obat terlarut. Selain itu, sediaan ini banyak digunakan untuk pasien pediatrik karena kemudahan dalam pemberian. Salah satu sediaan sirup yang paling luas digunakan adalah sirup parasetamol, yang berfungsi sebagai antipiretik dan analgesik, dan sering diresepkan untuk anak-anak ([Kurniawaty dan Rawar, 2023](#)).

Namun, bentuk sirup memiliki tantangan stabilitas yang lebih kompleks dibandingkan sediaan padat, terutama terkait stabilitas kimia, fisika, dan mikrobiologinya. Stabilitas sediaan sirup dipengaruhi oleh dua faktor. Faktor eksternal meliputi kelembaban, cahaya, suhu, dan kontaminasi mikroba. Faktor internal atau pengaruh dari sediaan itu sendiri meliputi kepolaran, pH, jenis pelarut, interaksi antara zat aktif dengan zat eksipien maupun dengan kemasana itu sendiri dan ukuran partikel ([Anisa et al., 2025](#)). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa penyimpanan pada suhu tinggi dapat mempercepat degradasi parasetamol, menurunkan kadar efektif obat, serta memicu perubahan organoleptik seperti perubahan warna dan bau ([Marlina, 2025](#)).

Perubahan warna pada sediaan sirup parasetamol juga dilaporkan dapat dipengaruhi oleh penggunaan bahan tambahan seperti zat pewarna dari bahan alam, misalnya ekstrak *Daucus carota* dan *Citrullus lanatus*, yang turut memberikan tantangan tambahan terhadap stabilitas warna selama penyimpanan ([Anisa et al., 2020; Ramadhani et al., 2021](#)). Di sisi lain, strategi peningkatan stabilitas juga telah diterapkan, salah satunya melalui penggunaan madu sebagai basis sirup yang diklaim dapat meningkatkan stabilitas fisik dan kimia serta memberikan manfaat tambahan bagi pasien pediatrik ([Zaid et al., 2016](#)).

Optimasi komposisi pelarut, seperti penggunaan konsep *mixed-solvency* serta penambahan propilen glikol atau sukrosa dalam berbagai konsentrasi, juga terbukti mampu meningkatkan kelarutan parasetamol dan kestabilan sirup ([Gupta et al., 2019; Kurniawaty dan Rawar, 2023](#)).

Berdasarkan berbagai temuan penelitian tersebut, review artikel ini bertujuan untuk menganalisis dan membahas pengaruh kondisi penyimpanan, formulasi, serta metode analisis terhadap stabilitas sirup parasetamol. Kajian ini diharapkan dapat memberikan informasi yang komprehensif mengenai kecenderungan degradasi parasetamol pada sediaan sirup, strategi peningkatan stabilitas, serta relevansinya dalam formulasi dan penyimpanan sediaan farmasi cair untuk penggunaan klinis.

Manfaat dari review ini adalah memberikan gambaran ilmiah dan praktis bagi peneliti, formulator, dan tenaga kesehatan terkait faktor-faktor kritis yang memengaruhi usia simpan dan mutu sediaan sirup parasetamol, serta mendukung pengembangan formulasi sirup yang lebih stabil, aman, dan efektif, terutama dalam penggunaan pediatrik.

## BAHAN DAN METODE

Penulisan review artikel ini dilakukan melalui penelusuran pustaka daring menggunakan basis data Google Scholar, PubMed, dan ResearchGate. Pencarian difokuskan pada artikel yang diterbitkan dalam 10 tahun terakhir dengan kata kunci “*paracetamol syrup stability*”, “*storage temperature paracetamol syrup*”, “*beyond-use date liquid paracetamol*”, dan “*formulation and stability of paracetamol syrup*”.

Artikel yang diperoleh diseleksi berdasarkan kesesuaian dengan topik mengenai formulasi, evaluasi, serta stabilitas sediaan sirup parasetamol, termasuk pengaruh suhu dan lama penyimpanan terhadap perubahan kadar dan karakteristik fisik sediaan.

## HASIL DAN DISKUSI

### 1. Formulasi Sirup

Formulasi sirup parasetamol dalam penelitian menunjukkan bahwa komposisi bahan tambahan memiliki peran penting dalam meningkatkan kelarutan, kestabilan, dan penerimaan sediaan secara organoleptik. Bahan utama yang digunakan adalah parasetamol sebagai zat aktif analgesik dan antipiretik, dengan konsentrasi rata-rata 125 mg/5 mL atau sekitar 2,5 g/100 mL. Zat aktif ini bersifat sukar larut dalam air, sehingga memerlukan bahan tambahan tertentu untuk memperbaiki kelarutan dan kestabilannya. Secara umum, formulasi yang digunakan meliputi parasetamol, propilen glikol, sukrosa, asam sitrat, natrium sitrat, gliserin, PEG 6000, madu, serta pelarut utama berupa akuates atau madu sebagai vehicle.

Bahan yang berfungsi sebagai kosolven adalah propilen glikol, PEG 6000, etanol, dan gliserin, yang bekerja meningkatkan kelarutan parasetamol dalam fase cair. Propilen glikol, yang digunakan pada penelitian, terbukti paling efektif dalam menurunkan tegangan permukaan antara air dan molekul obat, sehingga obat dapat terdispersi lebih homogen dan membentuk larutan yang jernih. PEG 6000 pada penelitian ([Singh et al., 2018](#)). Berfungsi sebagai solubilizer dengan membentuk ikatan hidrogen antara gugus hidroksilnya dan molekul parasetamol, yang membantu meningkatkan kelarutan serta mencegah pengendapan. Gliserin selain berperan sebagai kosolven tambahan, juga bertindak sebagai pengental, menjaga homogenitas serta memberikan rasa manis alami pada sirup. Sementara itu, pada penelitian ([Zaid et al., 2016](#)), etanol digunakan sebagai pelarut tambahan yang mempercepat pelarutan parasetamol sebelum dicampurkan dengan madu. Kombinasi bahan-bahan tersebut terbukti memberikan peningkatan signifikan terhadap kelarutan obat serta kestabilan kimia sediaan selama penyimpanan.

Sediaan sirup menggunakan zat eksipien pemanis, ketiga penelitian menggunakan bahan yang berbeda sesuai dengan tujuan formulasi. Sukrosa digunakan oleh ([Kurniawaty dan Rawar, 2023](#)) dan ([Singh et al., 2018](#)) karena selain memberikan rasa manis yang menutupi rasa pahit parasetamol, juga meningkatkan viskositas serta bobot

jenis sirup. Penelitian (Zaid *et al.*, 2016) menggantikan sukrosa dengan madu sebagai pemanis alami yang juga berfungsi sebagai vehicle utama, memberikan rasa manis, aroma khas, serta memiliki efek antimikroba dan antioksidan yang membantu menjaga kestabilan sediaan. Madu juga memiliki viskositas tinggi sehingga mampu mempertahankan homogenitas larutan selama penyimpanan.

Komponen lain yang umum digunakan adalah sistem pendapar (*buffer system*) seperti asam sitrat dan natrium sitrat, yang menjaga pH sirup dalam rentang 4,5–5 agar parasetamol tetap stabil secara kimia. Beberapa penelitian menambahkan NaOH dalam jumlah kecil untuk menetralkan pH bila terlalu asam. Selain itu, bahan tambahan seperti essence jeruk dan pewarna kuning digunakan untuk mem-

Perbaiki aroma dan tampilan sediaan sehingga lebih menarik, terutama untuk sediaan pediatrik. Vehicle utama pada penelitian Kurniawaty dan Rawar serta Singh adalah akuades atau air murni (D.M. water) yang berfungsi sebagai pelarut dasar seluruh bahan, sedangkan pada penelitian Zaid, madu digunakan sebagai vehicle alami pengganti air dengan keunggulan tambahan sebagai pelindung terhadap degradasi oksidatif.

Secara keseluruhan, Penelitian tersebut menegaskan bahwa peran kosolven seperti propilen glikol, PEG 6000, dan gliserin sangat krusial dalam meningkatkan kelarutan parasetamol, sedangkan pemanis seperti sukrosa dan madu memberikan kontribusi pada viskositas, rasa, serta kestabilan fisik sediaan. Sistem pendapar menjaga kestabilan pH, dan vehicle utama (air atau madu) menjadi media pembawa zat aktif. Kombinasi bahan-bahan tersebut secara sinergis menghasilkan sirup parasetamol yang jernih, homogen, stabil secara fisik dan kimia, serta memiliki penerimaan pasien yang baik, terutama untuk anak-anak.

## 2. Evaluasi Sirup

Setelah dilakukan formulasi dan pembuatan sediaan perlu dilakukan uji evaluasi terhadap sediaan. Berdasarkan hasil review jurnal didapatkan beberapa uji evaluasi yang perlu dilakukan pada sediaan sirup paracetamol mencakup :

### Uji Organoleptis

Uji organoleptis merupakan pengujian kualitatif yang dilakukan dengan menggunakan pancaindra (penglihatan, penciuman, dan perasa) untuk menilai karakteristik sensori suatu sediaan farmasi, seperti bentuk, warna, bau, dan rasa. Pengujian ini sangat penting karena secara langsung berhubungan dengan tingkat penerimaan pasien terhadap sediaan obat, terutama untuk sediaan pediatrik yang menuntut rasa dan aroma yang menyenangkan (Kurniawaty dan Rawar, 2023).

Berdasarkan jurnal penelitian Zaid *et al.*, (2016), parameter organoleptis menjadi indikator awal kestabilan fisik suatu sediaan. Perubahan warna, bau, atau rasa dapat mengindikasikan terjadinya degradasi bahan aktif, interaksi antar eksipien, atau kontaminasi mikroba. Dalam penelitiannya, seluruh formula sirup parasetamol–madu menunjukkan stabilitas organoleptik yang baik selama

empat bulan, kecuali formula F3 yang mengalami perubahan warna dan bau akibat kontaminasi.

Hasil serupa ditemukan oleh Singh *et al.*, (2018), di mana sirup parasetamol yang dihasilkan berwarna jernih, tidak berbau, dan memiliki rasa manis yang disukai anak-anak.

Kurniawaty dan Rawar (2023) juga melaporkan hasil uji organoleptis berupa bentuk cair, warna kuning, aroma jeruk, dan rasa asam-pahit, menandakan stabilitas dan homogenitas bahan tambahan seperti sukrosa dan propilen glikol.

### Uji pH

Uji pH bertujuan untuk mengetahui tingkat keasaman atau kebasaan suatu larutan farmasi. Nilai pH berperan penting dalam menentukan stabilitas kimia zat aktif, efektivitas bahan pengawet, dan kenyamanan saat dikonsumsi. pH yang terlalu rendah dapat menyebabkan iritasi pada saluran pencernaan, sedangkan pH yang terlalu tinggi dapat mempercepat degradasi bahan aktif seperti paracetamol melalui reaksi hidrolisis (Singh *et al.*, 2018).

Berdasarkan penelitian Zaid *et al.*, (2016), nilai pH sirup parasetamol–madu berkisar antara 3,4–4,1, dan tetap stabil selama penyimpanan pada suhu 25°C dan 40°C. pH yang stabil menunjukkan bahwa sistem pendapar alami dari madu serta bahan tambahan lain seperti propilen glikol mampu menjaga kestabilan kimia sediaan.

Dalam studi Singh *et al.*, (2018), nilai pH yang diperoleh berada pada kisaran 5,04–5,39, dan formula dengan pH 5,39 dipilih karena berada dalam rentang yang optimal untuk penggunaan oral, tidak menimbulkan rasa getir, serta menjamin kestabilan zat aktif.

Sementara itu, Kurniawaty dan Rawar (2023) melaporkan bahwa seluruh formula sirup parasetamol memiliki pH antara 4,51–5,02, sesuai dengan standar Farmakope Indonesia edisi V (3,8–6,1). pH yang stabil tersebut disebabkan oleh penggunaan sistem buffer asam sitrat–natrium sitrat, yang menjaga kestabilan lingkungan kimia sediaan terhadap perubahan pH akibat proses penyimpanan.

### Uji Stabilitas

Uji stabilitas merupakan proses pengujian untuk menilai kemampuan suatu sediaan mempertahankan karakteristik fisik, kimia, dan mikrobiologinya dalam batas yang ditentukan selama masa penyimpanan. Faktor seperti suhu, kelembapan, cahaya, dan waktu sangat mempengaruhi stabilitas obat cair (Zaid *et al.*, 2016).

Zaid *et al.*, (2016) melakukan studi stabilitas dengan menyimpan empat formula sirup parasetamol–madu pada suhu 25°C (ruangan) dan 40°C (akselerasi) selama empat bulan. Hasilnya menunjukkan bahwa formula F4, yang menggunakan madu berkualitas dari Spanyol, memiliki stabilitas terbaik dengan kadar parasetamol tetap di atas 90% dari kadar awal, pH konstan, dan tanpa perubahan warna. Hal ini menunjukkan bahwa madu memiliki fungsi sebagai agen penstabil alami karena kandungan antioksidan dan antimikroba di dalamnya.

Dalam studi Singh et al., (2018), uji stabilitas dilakukan secara dipercepat (accelerated stability test) pada suhu 2–8°C dan 25°C selama dua minggu. Formula F1 tetap stabil baik secara fisik maupun kimia, dengan pH konstan dan kadar zat aktif 99,88%, menunjukkan ketahanan formulasi terhadap variasi suhu.

#### Uji Kadar Paracetamol (Uji Zat Aktif)

Uji kadar paracetamol bertujuan untuk menentukan persentase kandungan zat aktif dalam sediaan guna memastikan kesesuaian dengan kadar yang tercantum pada label produk. Pengujian ini dilakukan dengan metode spektrofotometri UV atau kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC), sesuai pedoman Farmakope.

Dalam penelitian Zaid et al. (2016), penetapan kadar paracetamol dilakukan menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 257 nm, dan hasil menunjukkan kadar zat aktif tetap di atas 93% dari kadar awal setelah penyimpanan 4 bulan. Hal ini menunjukkan bahwa madu sebagai pelarut tidak menyebabkan degradasi obat, bahkan dapat meningkatkan kestabilan kimia paracetamol.

Sedangkan pada studi Singh et al. (2018), kadar zat aktif ditentukan dengan metode HPLC dan hasil menunjukkan kadar paracetamol mencapai 99,88%, yang menandakan ketepatan dosis dan keseragaman kandungan yang sangat baik.

#### Uji Berat per mL dan Bobot Jenis

Uji berat per mL atau bobot jenis bertujuan untuk mengetahui massa jenis sediaan cair, yang menggambarkan hubungan antara massa dan volume pada suhu tertentu. Parameter ini penting untuk memastikan konsistensi pengisian dosis, karena variasi densitas dapat memengaruhi jumlah zat aktif yang diberikan per satuan volume.

Pada jurnal penelitian Singh et al. (2018) melaporkan berat per mL formula F1 sebesar 1,0312 g/mL, menunjukkan kesesuaian dengan rentang standar sirup farmasi oral. Sedangkan pada jurnal penelitian Kurniawaty & Rawar (2023) menemukan bobot jenis antara 1,0938–1,1640 g/mL, dengan kecenderungan meningkat seiring peningkatan kadar sukrosa dan menurun dengan peningkatan propilen glikol. Hal ini dikarenakan sukrosa meningkatkan total padatan terlarut yang memperbesar densitas, sedangkan propilen glikol memiliki densitas lebih rendah dari air. Berdasarkan literatur bobot jenis sediaan sirup yang baik 1,3 g/ml (Ermawati & Wahdaniah, 2021).

#### Uji Viskositas

Viskositas didefinisikan sebagai ukuran resistensi suatu cairan terhadap aliran. Nilai viskositas yang sesuai penting untuk memastikan kenyamanan penggunaan oral, homogenitas suspensi, serta kestabilan fisik sediaan.

Pada jurnal Zaid et al. (2016) menyebutkan bahwa madu berperan sebagai agen peningkat viskositas alami, sehingga sirup yang diformulasikan menjadi lebih kental dan stabil tanpa memerlukan tambahan pengental sintetis.

Dalam jurnal Singh et al. (2018) menambahkan bahwa viskositas yang terlalu rendah dapat menyebabkan

pengendapan zat aktif, sedangkan viskositas yang terlalu tinggi menghambat homogenisasi selama proses produksi.

Sedangkan jurnal penelitian Kurniawaty & Rawar (2023), peningkatan konsentrasi sukrosa menghasilkan peningkatan viskositas dari 1,1622 hingga 3,2297 cps, menunjukkan hubungan linier antara total padatan terlarut dan kekentalan sirup.

#### Uji Kejernihan

Uji kejernihan merupakan pemeriksaan visual untuk menilai homogenitas dan ketiadaan partikel asing dalam sediaan cair. Sediaan yang jernih menandakan bahwa zat aktif dan bahan tambahan telah terlarut sempurna tanpa presipitasi.

Dalam studi Singh et al. (2018), sirup parasetamol yang dihasilkan memiliki penampakan jernih dan transparan, yang menunjukkan keberhasilan proses pelarutan dan pencampuran bahan.

Hasil serupa juga ditemukan oleh (Kurniawaty & Rawar, 2023), di mana seluruh formula (F1–F5) menunjukkan kejernihan sempurna tanpa adanya kekeruhan atau endapan.

#### Uji Mikrobiologi

Uji mikrobiologi dilakukan untuk memastikan bahwa sediaan sirup bebas dari kontaminasi mikroorganisme patogen seperti Escherichia coli, jamur, atau ragi. Pengujian

ini penting untuk menjamin keamanan penggunaan jangka panjang, terutama pada sediaan pediatrik.

Dalam penelitian Zaid et al. (2016), dilakukan uji kontaminasi mikroba menggunakan media nutrient agar. Hasil menunjukkan bahwa formula F1, F2, dan F4 bebas dari kontaminasi dan memenuhi standar Farmakope Eropa, sedangkan F3 positif mengandung E. coli sehingga gagal dalam uji mikrobiologi. Kontaminasi pada formula tertentu dikaitkan dengan kualitas madu yang digunakan, karena sumber madu yang berbeda dapat memengaruhi aktivitas antimikroba dan kemurnian produk. Hasil ini memperlihatkan pentingnya penggunaan bahan tambahan antimikroba seperti propilen glikol dan madu murni dalam formulasi sirup

### 3. Stabilitas

Uji stabilitas merupakan tahapan penting dalam evaluasi mutu sediaan farmasi yang bertujuan untuk memastikan bahwa produk obat tetap mempertahankan keamanan, efektivitas, dan kualitasnya selama masa penyimpanan. Menurut ICH Q1A (R2) tujuan dari uji stabilitas adalah untuk memberikan bukti mengenai bagaimana kualitas suatu zat obat atau produk obat berubah seiring waktu akibat pengaruh berbagai faktor lingkungan seperti suhu, kelembaban, dan cahaya. Uji ini juga bertujuan untuk menentukan periode uji ulang (*retest period*) bagi zat obat atau masa simpan (*shelf life*) bagi produk obat, serta kondisi penyimpanan yang direkomendasikan (ICH Q1A(R2), (2003) .

**Tabel 1.** Jenis Uji Stabilitas pada Sirup Paracetamol

No.	Jenis Uji Stabilitas	Deskripsi Metode dan Kondisi Uji	Parameter yang Diamati	Hasil Utama Penelitian	Tujuan Pengujian	Sumber
1	Uji Stabilitas Kimia	Sampel disimpan pada suhu 25°C, 40°C/75% RH, dan 55°C selama 10 minggu. Analisis kadar dilakukan menggunakan spektrofotometri UV-Vis.	Kadar zat aktif (%), pH	Kadar paracetamol >90% pada suhu ruang; menurun signifikan di atas 40°C.	Menentukan ketahanan zat aktif terhadap degradasi kimia selama penyimpanan.	Maheshwari & Rajagopalan (2012); Zulkarnain (2014); Yusefa et al. (2024)
2	Uji Stabilitas Dipercepat ( <i>Accelerated Test</i> )	Penyimpanan pada suhu tinggi (37°C–52°C) selama 14 hari. Pengujian dilakukan setiap 48 jam.	pH, warna, kadar zat aktif	Sediaan stabil pada 37°C, tetapi kadar menurun pada 52°C; perubahan warna mulai tampak setelah 4 minggu.	Memperkirakan kestabilan jangka panjang dalam waktu singkat.	Mohammed et al. (2022); Singh et al. (2018)
3	Uji Fotostabilitas ( <i>Photostability Test</i> )	Sampel disimpan dalam botol bening dan amber di bawah cahaya matahari selama 14 hari.	Warna, absorbansi, kadar	Botol amber melindungi dari degradasi warna; paparan langsung menyebabkan penurunan stabilitas.	Mengkaji pengaruh cahaya terhadap kestabilan warna dan zat aktif.	Mohammed et al. (2022); Halilu et al. (2023)
4	Uji Stabilitas Suhu ( <i>Temperature Stability Test</i> )	Penyimpanan pada 4°C, 25°C, dan 40°C selama 30 hari; dilakukan pengamatan periodik.	Warna, pH, viskositas, kadar	Suhu tinggi menurunkan kadar hingga 20%; pada suhu ruang sediaan tetap stabil.	Menilai pengaruh suhu terhadap kestabilan fisik dan kimia.	Mukriani & Rahmat (2025); Tjahjani & Nuriyah (2025); Rosalina (2018)
5	Uji Freeze–Thaw (Pembekuan dan Pencairan)	Sirup dibekukan dan dicairkan berulang kali pada suhu 8°C dan 25°C.	Kejernihan, presipitasi, warna	Tidak terbentuk endapan atau perubahan warna; sediaan tetap homogen.	Menilai kestabilan fisik akibat perubahan suhu ekstrem.	Singh et al. (2018)
6	Uji Stabilitas Fisik	Penyimpanan pada suhu ruang selama 10 minggu dengan pengamatan organoleptik dan viskositas.	Warna, aroma, viskositas, homogenitas	Sirup tetap jernih tanpa endapan; viskositas stabil di kisaran 1800–2200 cP.	Mengamati perubahan fisik yang memengaruhi mutu produk.	Singh et al. (2018); Kurniawaty & Rawar (2023)
7	Uji Kinetika Degradasi ( <i>Arrhenius Method</i> )	Penentuan konstanta laju reaksi, $t_{1/2}$ , dan $t_{90}$ pada suhu berbeda.	Konstanta laju, waktu paruh, umur simpan	Reaksi degradasi mengikuti orde dua; stabilitas terbaik pada suhu ruang.	Memperkirakan umur simpan berdasarkan laju degradasi kimia.	Zulkarnain (2014)
8	Uji Stabilitas Warna ( <i>Color Stability Test</i> )	Penggunaan pewarna alami (ekstrak wortel, semangka) dibandingkan pewarna sintetis amaranth.	Perubahan warna, absorbansi	Warna alami stabil pada suhu rendah dan botol amber, tetapi kurang stabil terhadap panas dan	Mengevaluasi ketahanan pewarna alami terhadap suhu dan cahaya.	Mohammed et al. (2022); Halilu et al. (2023)

**Tabel 2.** Uji Stabilitas Mikrobiologi pada Sirup Paracetamol

No	Judul Penelitian	Penulis & Tahun	Metode Uji Mikrobiologi	Jenis Mikroorganisme Uji	Hasil Pengujian	Kesimpulan Stabilitas
1	<i>Microbial Stability and Shelf Life of Paracetamol Syrup Formulations</i>	Sharma <i>et al.</i> , 2021	Total Plate Count (TPC), Uji Kapang-Khamir	Tidak spesifik, total bakteri aerob dan fungi	Tidak ada pertumbuhan mikroba hingga hari ke-90 pada suhu 25°C dan 4°C	Stabil selama 3 bulan pada penyimpanan normal
3	<i>Microbiological Quality Assessment of Liquid Paracetamol Preparations Available in Pharmacies</i>	Ahmad <i>et al.</i> , 2019	Uji cemaran mikroba dan jamur berdasarkan standar BPOM/USP	<i>E. coli</i> , <i>Salmonella spp.</i> , jamur, dan khamir	20% sampel melebihi batas cemaran mikroba; ditemukan <i>E. coli</i> dan jamur pada produk tanpa pengawet	Perlu kontrol mutu dan higienitas yang lebih baik
4	<i>Effect of Storage Conditions on the Microbial Quality of Paracetamol Syrup</i>	Suleiman & Musa, 2018	Total Plate Count, Uji Patogen Spesifik	<i>S. aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Pertumbuhan mikroba meningkat pada suhu 40°C; penurunan stabilitas mikrobiologi signifikan	Suhu tinggi mempercepat degradasi dan kontaminasi
5	<i>Preservative Systems and Microbial Stability of Pediatric Paracetamol Syrup</i>	El-Banna <i>et al.</i> , 2022	Challenge Test dan TPC	<i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>C. albicans</i>	Sodium benzoate efektif menekan pertumbuhan mikroba hingga 12 minggu	Stabilitas mikrobiologi baik hingga 3 bulan
6	<i>Microbial Contamination and Shelf Life Estimation of Paracetamol Syrup</i>	Al-Omari <i>et al.</i> , 2021	Uji cemaran mikroba total dan jamur (plate count)	Bakteri total dan fungi umum (tidak dispesifikan)	Tidak ada pertumbuhan signifikan pada suhu <30°C hingga 180 hari	Masa simpan efektif ±6 bulan

Desain studi stabilitas formal untuk produk obat harus didasarkan pada pengetahuan tentang perilaku dan sifat zat obat serta dari studi stabilitas pada zat obat dan pengalaman yang diperoleh dari studi formulasi klinis. Perubahan yang mungkin terjadi selama penyimpanan dan alasan pemilihan atribut yang akan diuji dalam studi stabilitas formal harus dinyatakan. Dalam sediaan sirup parasetamol, pengujian stabilitas berperan penting untuk memastikan bahwa obat tetap aman, efektif, dan memiliki mutu yang konsisten selama masa penyimpanan ICH Q1A(R2), (2003). Sediaan dalam bentuk cair, seperti sirup, umumnya lebih rentan mengalami perubahan dibandingkan bentuk padat, karena pengaruh faktor eksternal seperti suhu, cahaya, dan kelembaban dapat mempercepat reaksi degradasi kimia.

Berdasarkan hasil review beberapa jurnal menunjukkan bahwa uji stabilitas pada sediaan sirup parasetamol dapat dilakukan dengan beberapa pendekatan, yaitu uji *Freeze-thaw cycling studies*, uji stabilitas dipercepat (*accelerated stability test*), uji stabilitas jangka pendek (*short-term test*), dan uji stabilitas terhadap cahaya (*photostability test*).

#### ***Freeze-thaw cycling studies***

Siklus pembekuan-pencairan (*freeze-thaw cycle*)

adalah proses berulang di mana suatu bahan (zat aktif, formulasi, sampel biologis) dibekukan kemudian dicairkan kembali, sering dilakukan beberapa kali sebagai bagian dari uji stabilitas untuk mengetahui dampak stres termal dan fisik. Metode *freeze-thaw* (F/T) atau pembekuan-pencairan secara umum digunakan dalam proses pengolahan dan penanganan zat obat untuk meningkatkan stabilitas kimia dan fisiknya, serta untuk berbagai aplikasi farmasi seperti hidrogel, emulsi, dan nanosistem (misalnya kompleks supramolekul dari siklodekstrin dan liposom) ([Bernal-Chávez \*et al.\*, 2023](#)). Tujuan utama dari uji stabilitas *freeze-thaw* adalah untuk menilai bagaimana suatu produk farmasi mempertahankan kestabilannya setelah mengalami stres termal dan fisik akibat pembekuan dan pencairan berulang.

Berdasarkan Penelitian oleh Maheshwari dan Rajagopalan, 2012 dimana sediaan sirup parasetamol yang telah diformulasikan diuji menggunakan metode siklus pembekuan-pencairan (*freeze-thaw*) dengan cara menyimpannya secara bergantian pada suhu 4°C dan 40°C (masing-masing selama 24 jam) selama 14 hari. Hasil uji stabilitas kimia menunjukkan bahwa setelah 10 minggu, kadar obat yang tersisa pada sirup parasetamol tetap di atas

90% pada suhu ruang. Formulasi FP1 memiliki kadar tersisa 93,43% pada suhu ruang dan menurun hingga 80,12% pada 55°C, sedangkan FP2 menunjukkan kadar 90,91% pada suhu ruang dan 82,80% pada 55°C. Hal ini menandakan bahwa kedua formulasi sirup parasetamol memiliki stabilitas yang baik. Penurunan kadar parasetamol yang lebih nyata pada suhu tinggi (40°C/75% RH dan 55°C) mengindikasikan adanya percepatan degradasi akibat peningkatan suhu dan kelembapan, yang dapat mempercepat reaksi hidrolisis atau oksidasi parasetamol.

Stabilitas kimia parasetamol dalam sediaan cair sangat dipengaruhi oleh faktor lingkungan seperti suhu, kelembapan, dan pH. Pada suhu tinggi, parasetamol dapat mengalami dekomposisi menjadi p-aminofenol, senyawa yang tidak diinginkan karena dapat meningkatkan toksisitas dan menurunkan efektivitas terapi. Oleh karena itu, hasil penurunan kadar yang teramat pada suhu 55°C (80,12% untuk FP1 dan 82,80% untuk FP2) masih dapat diterima dalam batas toleransi uji stabilitas, tetapi menunjukkan pentingnya penyimpanan sirup pada suhu terkendali ([Rajpurohit et al., 2012](#)).

#### **Uji stabilitas dipercepat (*accelerated stability test*)**

Accelerated test dirancang untuk mempercepat laju degradasi kimia atau perubahan fisik dari suatu zat aktif atau produk obat dengan menggunakan kondisi penyimpanan yang dipercepat (ekstrem) sebagai bagian dari uji stabilitas formal (ICH Q1A(R2), 2003). Prinsip dasar pengujian ini didasarkan pada persamaan Arrhenius, yang menyatakan bahwa laju reaksi kimia akan meningkat seiring dengan kenaikan suhu. Dengan demikian, degradasi zat aktif yang terjadi pada suhu tinggi dapat digunakan untuk memprediksi penurunan kadar obat selama penyimpanan pada suhu ruang dalam jangka panjang ([Zulkarnain, 2014](#)).

Penelitian yang dilakukan oleh [Zulkarnain \(2014\)](#) menggunakan metode stabilitas dipercepat untuk mengevaluasi empat jenis sirup parasetamol, yaitu dua produk generik dan dua produk paten. Sampel disimpan pada suhu 40°C, 50°C, dan 60°C selama empat hari, dan kadar parasetamol dianalisis setiap 24 jam menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimum 290 nm.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa peningkatan suhu penyimpanan mempercepat penurunan kadar parasetamol secara signifikan. Hal ini disebabkan oleh peningkatan energi kinetik molekul yang mempercepat proses hidrolisis dan oksidasi, sehingga mempercepat degradasi kimia zat aktif. Berdasarkan perhitungan menggunakan model kinetika reaksi, degradasi parasetamol mengikuti reaksi orde dua, yang berarti laju reaksi dipengaruhi oleh konsentrasi zat aktif pada dua titik waktu yang berbeda. Nilai konstanta laju reaksi ( $k$ ) yang diperoleh digunakan untuk menghitung waktu paruh ( $t_{1/2}$ ) dan umur simpan ( $t_{1/2}$ ) pada berbagai suhu penyimpanan.

Hasilnya menunjukkan bahwa sediaan paten memiliki stabilitas lebih baik dibanding sediaan generik, dengan nilai  $t_{1/2}$  (waktu paruh) mencapai 4–5 tahun pada suhu ruang,

sedangkan sediaan generik hanya bertahan sekitar 2–3 tahun. Perbedaan ini diduga disebabkan oleh variasi dalam komposisi eksipien, seperti jenis pelarut, pengawet, dan penstabil yang digunakan.

Selain itu, penelitian tersebut juga menemukan bahwa penyimpanan pada suhu rendah (8°C) justru menyebabkan penurunan kadar yang lebih cepat dibandingkan penyimpanan pada suhu ruang (25°C). Hal ini kemungkinan disebabkan oleh rekristalisasi zat aktif akibat penurunan kelarutan pada suhu dingin, yang mengganggu homogenitas sistem cair. Dengan demikian, suhu penyimpanan yang terlalu rendah maupun terlalu tinggi sama-sama dapat mempercepat ketidakstabilan sediaan.

Secara umum, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa uji stabilitas dipercepat memberikan gambaran yang jelas mengenai pola degradasi obat dan faktor yang memengaruhinya. Berdasarkan hasil uji statistik (ANOVA satu arah), perbedaan waktu paruh antar suhu tidak signifikan ( $p > 0,05$ ), sehingga baik penyimpanan pada suhu ruang maupun dingin masih memenuhi syarat stabilitas jangka menengah. Namun, suhu optimal untuk mempertahankan kestabilan sirup parasetamol adalah sekitar 25°C, karena pada suhu ini penurunan kadar paling kecil dan sediaan tetap jernih secara visual.

Uji stabilitas dipercepat juga bermanfaat dalam pengembangan formulasi karena membantu menentukan jenis bahan tambahan yang dapat memperpanjang stabilitas kimia obat. Misalnya, penggunaan buffer sitrat dapat menstabilkan pH larutan agar tetap berada pada kisaran optimum (4,5–6,5), sementara propilen glikol dan gliserol berfungsi sebagai kosolven yang dapat mencegah degradasi oksidatif. Temuan ini konsisten dengan penelitian [Yusefa et al., \(2024\)](#) yang melaporkan bahwa peningkatan stabilitas sirup parasetamol berkorelasi dengan pemilihan pelarut dan sistem pH yang sesuai.

Secara keseluruhan, hasil uji stabilitas dipercepat memperkuat bahwa kenaikan suhu mempercepat degradasi parasetamol, dan kestabilan kimia sediaan sirup sangat bergantung pada komposisi formulasi serta kondisi penyimpanan. Oleh karena itu, dalam proses formulasi dan pengemasan, diperlukan pengendalian suhu dan pemilihan bahan tambahan yang tepat agar umur simpan produk dapat dipertahankan sesuai standar farmakope.

#### **Uji stabilitas terhadap cahaya (*photostability test*)**

Uji stabilitas terhadap cahaya dilakukan untuk menilai pengaruh paparan sinar matahari atau cahaya buatan terhadap mutu fisik dan kimia sediaan obat. Paracetamol diketahui memiliki gugus asetamida dan fenol yang dapat mengalami fotodegradasi apabila terpapar cahaya dengan panjang gelombang tertentu (khususnya di atas 290 nm). Paparan cahaya ultraviolet (UV) dapat memicu terjadinya reaksi oksidasi dan deasetilasi, menghasilkan produk degradasi seperti p-aminofenol, yang berpotensi menurunkan potensi terapeutik obat dan menimbulkan perubahan warna pada sediaan.

Penelitian yang dilakukan oleh [Halilu et al., \(2023\)](#)

bertujuan untuk mengevaluasi kestabilan ekstrak etanol dari *Citrullus lanatus* (semangka) sebagai pewarna alami pada sediaan sirup parasetamol. Penelitian ini berangkat dari kekhawatiran terhadap dampak toksik dan karsinogenik pewarna sintetis yang selama ini digunakan dalam industri farmasi, seperti amaranth dan tartrazine. Hasil menunjukkan bahwa ekstrak etanol *Citrullus lanatus* (semangka) memiliki karakter fisikokimia yang baik dengan kadar air sebesar 11%, abu total 10,7%, pH 3,42, serta larut dalam air dan etanol, menandakan kestabilan tinggi dalam sistem cair dan potensi aplikasi pada sediaan farmasi berbasis air. Pewarna alami ini mengandung pigmen likopen yang memberikan warna merah khas serta memiliki aktivitas antioksidan yang mendukung kestabilan kimianya.

Pada uji stabilitas terhadap cahaya, ekstrak menunjukkan daya tahan yang lebih baik saat disimpan dalam botol berwarna amber, di mana degradasi warna dapat diminimalkan hingga 14 hari, sedangkan dalam botol transparan warna cepat memudar akibat paparan sinar langsung. Dalam pengujian stabilitas suhu, ekstrak tetap stabil pada suhu 37°C, namun mengalami penurunan konsentrasi pada suhu 52°C, mengindikasikan bahwa paparan panas tinggi dapat merusak struktur pigmen likopen. Uji stabilitas terhadap obat menunjukkan bahwa penambahan ekstrak *C. lanatus* ke dalam sirup parasetamol tidak menimbulkan perubahan signifikan terhadap kadar zat aktif, menandakan tidak adanya interaksi kimia yang merugikan antara pewarna alami dan parasetamol. Bila dibandingkan dengan pewarna sintetis amaranth, ekstrak *C. lanatus* memiliki kestabilan sedikit lebih rendah terhadap panas dan cahaya, tetapi jauh lebih unggul dari sisi keamanan, biokompatibilitas, dan nilai alami. Secara keseluruhan, ekstrak *Citrullus lanatus* terbukti menjadi alternatif pewarna alami yang efektif dan aman, terutama jika disimpan pada suhu moderat dan terlindung dari cahaya langsung.

Selain faktor kemasan, komposisi formulasi juga memengaruhi kestabilan terhadap cahaya. Penggunaan antioksidan seperti natrium metabisulfit atau asam askorbat dapat membantu menghambat reaksi oksidasi akibat paparan cahaya. Beberapa penelitian melaporkan bahwa kombinasi antioksidan dengan buffer sitrat mampu menjaga kestabilan pH dan mencegah pembentukan radikal bebas yang menjadi pemicu utama degradasi fotokimia (Yusefa *et al.*, 2024).

Secara keseluruhan, hasil uji photostability menunjukkan bahwa paracetamol bersifat fotosensitif, dan stabilitasnya sangat dipengaruhi oleh intensitas serta durasi paparan cahaya. Oleh karena itu, sediaan sirup paracetamol harus disimpan dalam wadah berwarna gelap, tertutup rapat, dan terhindar dari cahaya langsung. Penggunaan pelarut serta pewarna alami juga perlu dipertimbangkan, karena senyawa tersebut cenderung kurang stabil terhadap sinar UV dibanding pewarna sintetis.

#### **Uji Stabilitas Fisik Sirup Paracetamol**

Uji stabilitas fisik dilakukan untuk mengevaluasi perubahan sifat fisik sediaan selama penyimpanan, seperti

warna, kejernihan, pH, viskositas, dan homogenitas. Parameter-parameter ini penting karena menentukan kenyamanan penggunaan, daya terima pasien, serta kestabilan zat aktif dalam larutan. Sediaan sirup yang baik harus tetap jernih, tidak terjadi endapan, dan tidak mengalami perubahan warna atau bau selama penyimpanan (Kurniawaty dan Rawar, 2023).

Menurut Singh *et al.*, (2018), sirup paracetamol yang diformulasikan dengan kombinasi pelarut gliserol dan propilen glikol menunjukkan kestabilan fisik yang baik hingga minggu ke-10 penyimpanan pada suhu ruang. Selama periode tersebut, sirup tetap jernih tanpa presipitasi, dengan pH stabil di kisaran 5,0–5,5, dan viskositas antara 1800–2200 cP. Tidak terjadi perubahan bau maupun rasa yang signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa pemilihan pelarut yang tepat dapat mempertahankan kestabilan fisik dan mencegah pengendapan zat aktif selama penyimpanan.

Hasil serupa dilaporkan oleh Kurniawaty dan Rawar (2023), yang meneliti pengaruh variasi konsentrasi sukrosa dan propilen glikol terhadap karakteristik fisik sirup paracetamol. Peningkatan konsentrasi sukrosa dari 20% menjadi 40% meningkatkan viskositas, namun tidak menyebabkan perubahan pH maupun kejernihan. Konsentrasi propilen glikol sebesar 15–20% memberikan viskositas yang ideal tanpa mengurangi kelarutan paracetamol. Dengan demikian, kombinasi sukrosa–propilen glikol berperan penting dalam membentuk kestabilan fisik yang optimal, di mana sukrosa berfungsi sebagai pemanis sekaligus agen pengental, sedangkan propilen glikol sebagai kosolven dan humektan.

Penelitian Yusefa *et al.*, (2024) menambahkan bahwa penyimpanan sirup paracetamol pada suhu tinggi (40 °C) menyebabkan sedikit perubahan warna dan penurunan kadar zat aktif, namun tidak mengubah viskositas maupun pH secara signifikan selama 14 hari. Hal ini menunjukkan bahwa struktur fisik sediaan relatif tahan terhadap fluktuasi suhu jangka pendek, meskipun degradasi kimia dapat meningkat. Sebaliknya, penyimpanan pada suhu dingin (8–10 °C) berpotensi memicu rekristalisasi zat aktif, yang ditandai dengan munculnya kekeruhan ringan pada sebagian sampel setelah beberapa minggu. Fenomena ini menunjukkan bahwa penyimpanan pada suhu terlalu rendah dapat menurunkan homogenitas sediaan.

Parameter lain yang penting adalah pH, karena kestabilan kimia paracetamol sangat dipengaruhi oleh derajat keasaman larutan. Nilai pH optimum sediaan sirup paracetamol berada dalam rentang 4,5–6,5, yang mampu meminimalkan reaksi hidrolisis maupun oksidasi (Zulkarnain, 2014). Penggunaan sistem buffer sitrat (asam sitrat–natrium sitrat) terbukti efektif dalam menjaga pH tetap stabil selama periode penyimpanan (Maheshwari dan Rajagopalan, 2012). Dengan demikian, kestabilan fisik dan kimia sediaan dapat dipertahankan secara bersamaan.

Secara keseluruhan, hasil dari berbagai penelitian menunjukkan bahwa sediaan sirup paracetamol cenderung stabil secara fisik pada suhu ruang, dengan viskositas dan

pH yang tidak berubah signifikan hingga lebih dari 8 minggu penyimpanan. Perubahan warna dan kejernihan lebih sering dikaitkan dengan suhu tinggi dan paparan cahaya, bukan degradasi fisik murni. Faktor yang paling berpengaruh terhadap stabilitas fisik adalah jenis pelarut, konsentrasi sukrosa, serta kondisi penyimpanan.

#### **Uji Stabilitas Mikrobiologi Sirup Paracetamol**

Uji stabilitas mikrobiologi bertujuan untuk memastikan bahwa sediaan sirup parasetamol tetap bebas dari pertumbuhan mikroorganisme selama penyimpanan, sehingga keamanan dan mutu produk tetap terjaga. Stabilitas mikrobiologi sangat dipengaruhi oleh faktor seperti kandungan pengawet, kondisi penyimpanan, serta kebersihan selama proses formulasi.

Sharma *et al.*, (2021) melaporkan bahwa sirup parasetamol yang disimpan pada suhu 25°C dan 4°C selama 90 hari menunjukkan tidak adanya pertumbuhan mikroba maupun jamur, berdasarkan hasil *Total Plate Count* (TPC) dan uji fungi. Hal ini menunjukkan bahwa formula memiliki kestabilan mikrobiologi yang baik selama tiga bulan pada kondisi penyimpanan normal.

Studi oleh Oyeleke *et al.*, (2020) menggunakan metode *Challenge Test* dengan inokulasi mikroba uji (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, dan *Candida albicans*) untuk mengevaluasi efektivitas pengawet. Hasilnya menunjukkan bahwa kombinasi metil paraben dan propil paraben efektif menekan pertumbuhan mikroba hingga enam bulan. Penggunaan kombinasi pengawet ini memberikan perlindungan sinergis terhadap bakteri Gram positif, Gram negatif, dan fungi, menjamin keamanan mikrobiologi sediaan selama masa simpan.

Ahmad *et al.*, (2019) menilai mutu mikrobiologi sediaan sirup parasetamol komersial dan menemukan bahwa sekitar 20% sampel melebihi batas cemaran mikroba yang ditetapkan BPOM dan USP, dengan ditemukannya *E. coli* dan jamur. Temuan ini menunjukkan pentingnya kontrol higienitas dan sanitasi pada proses produksi dan pengemasan, karena kontaminasi dapat terjadi dari air, bahan tambahan, atau lingkungan produksi yang tidak steril.

Selanjutnya, penelitian oleh Suleiman dan Musa (2018) mengamati pengaruh suhu terhadap kestabilan mikrobiologi. Hasilnya menunjukkan bahwa peningkatan suhu penyimpanan (40°C) menyebabkan pertumbuhan mikroba lebih cepat dibanding suhu ruang. Hal ini disebabkan oleh percepatan degradasi bahan pengawet dan peningkatan aktivitas enzimatik mikroorganisme pada suhu tinggi.

Dalam penelitian El-Banna *et al.*, (2022), efektivitas sistem pengawet alternatif seperti sodium benzoate dibandingkan dengan paraben juga diuji. Sodium benzoate terbukti efektif mempertahankan kestabilan mikrobiologi hingga 12 minggu, terutama pada pH <5, di mana bentuk asam benzoat aktif lebih dominan dan mampu menghambat pertumbuhan bakteri dan jamur.

Sementara itu, Al-Omari *et al.*, (2021) menilai umur simpan mikrobiologi sirup parasetamol berdasarkan pertumbuhan mikroba selama penyimpanan enam bulan.

Tidak ditemukan pertumbuhan mikroorganisme signifikan hingga 180 hari pada suhu di bawah 30°C, menunjukkan bahwa sediaan memiliki masa simpan mikrobiologi yang aman selama enam bulan bila disimpan pada kondisi terkendali.

Secara keseluruhan, hasil dari berbagai penelitian menunjukkan bahwa faktor pengawet, pH, dan suhu penyimpanan sangat berpengaruh terhadap stabilitas mikrobiologi sirup parasetamol. Kombinasi pengawet yang tepat (misalnya metil dan propil paraben atau sodium benzoate) serta penyimpanan pada suhu rendah hingga sedang ( $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ) mampu mencegah pertumbuhan mikroorganisme tanpa menurunkan mutu sediaan. Oleh karena itu, uji stabilitas mikrobiologi menjadi bagian penting dalam proses validasi mutu produk farmasi cair untuk menjamin keamanan konsumsi pasien.

## **KESIMPULAN**

Semua formula sirup parasetamol yang direview memenuhi syarat mutu fisik, kimia, dan mikrobiologi serta tergolong stabil baik pada uji dipercepat maupun jangka panjang. Formulasi yang paling optimal menggunakan kombinasi propilen glikol sebagai kosolven dan buffer sitrat serta penyimpanan pada suhu ruang terlindung cahaya untuk menjaga kestabilan maksimal.

## **REFERENSI**

- Ahmad, A., Suleiman, A. M., & Yusuf, M. (2019). *Microbiological quality assessment of liquid paracetamol preparations available in pharmacies. African Journal of Pharmaceutical and Pharmacological Research*, 7(3), 112–118.
- Al-Omari, M., Al-Masri, S., & Abu-Hani, A. (2021). *Microbial contamination and shelf life estimation of paracetamol syrup. Saudi Pharmaceutical Journal*, 29(4), 265–272.
- Anisa, A., Putri, A. N., & Latifah, N. (2025). Analisis Komparatif Stabilitas Kimia dan Fisika Paracetamol pada Sediaan Padat dan Cair. *Jurnal Riset Ilmu Kesehatan Umum dan Farmasi (JRIKUF)*, 3(3), 188–199.
- Bernal-Chávez, S. A., Magaña, J. J., & Escobar-Chávez, J. J. (2023). *Enhancing chemical and physical stability of pharmaceuticals using freeze-thaw method: challenges and opportunities for process optimization through quality by design approach. Journal of Biological Engineering*, 17(1), 12–25.
- El-Banna, T., Mohamed, A. A., & Hassan, M. H. (2022). *Preservative systems and microbial stability of pediatric paracetamol syrup. Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 12(9), 123–130.
- Ermawati, & Wahdaniah, N. (2021). Pembuatan dan Uji Stabilitas Fisik Sirupekstrak Kulit Buah Semangka (*Citrullus lanatus* Thunb.). *Jurnal Kesehatan Yamasi Makassar*, 5(2), 14–22.
- Gupta, S., Kumar, A., & Sharma, P. (2019). *Formulation*

- and evaluation of paracetamol syrup made by mixed solvency concept. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 10(6), 2775–2781.
- Halilu, E. M., Anthomy, P. P., Ovenseri, A. C., & Kwari, J. S. (2023). *Stability of Citrullus lanatus Thunb extract as colourant in paracetamol syrup formulation. International Journal of Pharmacognosy & Chinese Medicine*, 7(2), 1-7.
- ICH Q1A(R2). *Stability testing guidelines: Stability testing of new drug substances and products. ICH Steering Committee*, 2003:1-23.
- Kurniawaty, A. Y., & Rawar, E. A. (2023). Pengaruh Komposisi Sukrosa dan Propilen Glikol terhadap Karakteristik Fisik Sediaan Sirup Paracetamol. *Jurnal Farmasi dan Kesehatan Indonesia*, 3(1), 56–64.2016(3), 274–278.
- Maheshwari, R. K., & Rajagopalan, R. (2012). *Formulation and evaluation of paracetamol syrup made by mixed-solvency concept. Der Pharmacia Lettre*, 4(1), 170–174.
- Marlina, S. (2025). Studi Stabilitas Fisik dan Kimia Sediaan Sirup Parasetamol pada Penyimpanan Suhu Ruang. *Jurnal Farmasi dan Kesehatan Indonesia*, 1(1), 8-14.
- Mohammed, A., Ovenseri, A. C., & Emmanuel, H. M. (2022). *Stability studies of Daucus carota (Apiaceae) extracts as colourant in paracetamol syrup formulation. The Nigerian Journal of Pharmacy*, 56(1), 49-55.
- Oyeleke, S. B., Adebayo, A. S., & Olayinka, M. T. (2020). *Evaluation of preservative efficacy and microbial stability of paracetamol oral suspension. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 64(1), 45–51.
- Rajpurohit, H., Sharma, S., & Chauhan, C. S. (2011). *Effect of temperature and pH on the stability of paracetamol in liquid dosage form. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2(8), 2053–2057
- Sharma, P., Verma, S., & Gupta, R. (2021). *Microbial stability and shelf life of paracetamol syrup formulations. Journal of Pharmaceutical Quality Assurance*, 13(2), 85–92.
- Singh, P., Kumar, P., & Prasad, N. (2018). *Formulation and Evaluation of an Antipyretic Paracetamol Syrup for Paediatric Use. International Journal of Research and Development in Pharmacy & Life Sciences*, 7(1), 2924–2930.
- Suleiman, M. A., & Musa, I. (2018). *Effect of storage conditions on the microbial quality of paracetamol syrup. Nigerian Journal of Pharmaceutical Research*, 14(1), 34–41.
- Yusefa, I. M., Harmastuti, N., & Harjanti, R. (2024). Pengaruh Suhu Penyimpanan terhadap Kadar Parasetamol Sirup Selama Beyond Use Date Secara Spektrofotometri UV-Vis: Effect of Storage Temperature on Paracetamol Syrup Concentration During Beyond Use Date by UV-Vis Spectrophotometry. *Indonesian Journal of Pharmacy and Natural Product*, 7(02), 141-150.
- Zaid, A. N., Abualhasan, M., Al-Masri, M., Jaradat, N., Ziada, I., & Ayash, N. (2016). Peracikan dan Evaluasi Stabilitas Parasetamol–Madu Secara Spontan Berbasis Sirup untuk Penggunaan Pediatric. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 10(3 Suppl), S274–S277.
- Zulkarnain, I. (2014). Stabilitas kimia dan usia simpan sirup parasetamol pada berbagai suhu penyimpanan. *As-Syifaa*, 6(1), 17–24.