

FORMULASI SEDIAAN CAIR FARMASI

apt. Rakhmi Hidayati, S.Farm., M.Farm., Apt. Arman Suryani, S.Farm.,
M.Pharm.Sci., apt. Eva Monica, M.Sc., Umi Hani Azizah, M.Farm.,
apt. Gendis Purno Yudanti, M.Farm., apt. M. Wahyu Ariawan, S.Farm., M.Farm.,
Apt. Lina Ratnasari Memed, M.Farm., apt. Lia Laila, S.Farm., M.Sc., Dr. apt.
Densi Selpia Sopianti, S.Far., M.Farm., dan apt. Fitri Wahyuni, M.Farm.



Formulasi Sediaan Cair Farmasi

apt. Rakhmi Hidayati, S.Farm., M.Farm.
Apt. Arman Suryani, S.Farm., M.Pharm.Sci.
apt. Eva Monica, M.Sc.
Umi Hani Azizah, M.Farm.
apt. Gendis Purno Yudanti, M.Farm.
apt. M. Wahyu Ariawan, S.Farm., M.Farm.
Apt. Lina Ratnasari Memed, M.Farm.
apt. Lia Laila, S.Farm., M.Sc.
Dr. apt. Densi Selpia Sopianti, S.Far., M.Farm.
apt. Fitri Wahyuni, M.Farm.

Formulasi Sediaan Cair Farmasi

Penulis : apt. Rakhmi Hidayati, S.Farm., M.Farm., Apt. Arman Suryani, S.Farm., M.Pharm.Sci., apt. Eva Monica, M.Sc., Umi Hani Azizah, M.Farm., apt. Gendis Purno Yudanti, M.Farm., apt. M. Wahyu Ariawan, S.Farm., M.Farm., Apt. Lina Ratnasari Memed, M.Farm., apt. Lia Laila, S.Farm., M.Sc., Dr. apt. Densi Selpia Sopianti, S.Far., M.Farm., dan apt. Fitri Wahyuni, M.Farm.

ISBN : 978-634-7701-61-9 (PDF)

Penyunting Naskah : Rikhanatus Saliha, S.Sos.

Tata Letak : Rikhanatus Saliha, S.Sos.

Desain Sampul : Novikean Keysah Sanisri

Penerbit

PT Cipta Digital Edukasi

Jl. Wijaya Ii/Wijaya Grand Centre Blok G-15, Desa/Kelurahan Pulo, Kec. Kebayoran Baru, Kota Adm. Jakarta Selatan, Provinsi DKI Jakarta, Kode Pos: 1216

E-Mail : penerbitcde@gmail.com

Website : cideka.com

© Hak cipta dilindungi oleh undang-undang

Berlaku selama 50 (lima puluh) tahun sejak Ciptaan tersebut pertama kali dilakukan pengumuman.

Dilarang mengutip atau memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini tanpa izin tertulis dari penerbit. Ketentuan Pidana Sanksi Pelanggaran Pasal 2 UU Nomor 19 Tahun 2002 Tentang Hak Cipta.

1. Barang siapa dengan sengaja dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (1) atau Pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling singkat 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (Tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah).
2. Barang siapa dengan sengaja menyerahkan, menyiarkan, memamerkan, mengedarkan atau menjual kepada umum suatu Ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau Hak Terkait sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah)

KATA PENGANTAR

Puji syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas tersusunnya buku ajar yang berjudul *Formulasi Sediaan Cair Farmasi*. Buku ini hadir untuk memberikan pemahaman mengenai prinsip dan teknik dalam pembuatan sediaan cair dalam bidang farmasi, yang merupakan salah satu bentuk sediaan yang banyak digunakan dalam terapi. Melalui buku ini, pembaca diharapkan dapat memahami dasar-dasar formulasi, pemilihan bahan, serta proses pembuatan sediaan cair yang aman, stabil, dan efektif.

Buku ini ditujukan untuk masyarakat umum agar menjadi bacaan yang mudah dipahami oleh mahasiswa farmasi, tenaga kesehatan, praktisi industri farmasi, maupun siapa saja yang memiliki minat terhadap bidang formulasi obat.

Jakarta, April 2026

Tim Penyusun

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	iv
Bab 1: Konsep Dasar Sediaan Liquid	1
1.1 Definisi dan Pengertian Sediaan Liquid	1
1.2 Karakteristik Fisikokimia Sediaan Liquid	4
1.3 Keuntungan dan Kerugian Sediaan Liquid.....	6
1.4 Komponen dan Bahan dalam Sediaan Liquid	9
1.5 Rute Pemberian dan Aplikasi Klinis Sediaan Liquid	12
1.6 Latihan Soal.....	15
Bab 2: Prinsip Biofarmasetika Sediaan Cair	16
2.1 Definisi dan Karakteristik Sediaan Cair dalam Farmasi.....	16
2.2 Solubilitas dan Bioavailabilitas Sediaan Cair.....	19
2.3 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Absorpsi Sediaan Cair	22
2.4 Jenis-Jenis Sediaan Cair dan Karakteristik Fisikokimianya	24
2.5 Stabilitas dan Teknologi Formulasi Sediaan Cair	27
2.6 Latihan Soal.....	30
Bab 3: Bahan Tambahan dalam Sediaan Liquid	32
3.1 Pengertian dan Klasifikasi Bahan Tambahan	32
3.2 Agen Pengawet dalam Sediaan Liquid	34
3.3 Agen Pengental dan Peningkat Viskositas	36
3.4 Agen Pemanis dan Perisa	39
3.5 Agen Solubilisasi dan Co-solvent.....	41
3.6 Latihan Soal.....	43
Bab 4: Larutan (Solution) Farmasi	44
4.1 Definisi dan Klasifikasi Larutan Farmasi.....	44
4.2 Komponen dan Bahan Tambahan Larutan	46

4.3 Metode Persiapan Larutan Farmasi	49
4.4 Karakterisasi dan Evaluasi Larutan	51
4.5 Stabilitas dan Penyimpanan Larutan Farmasi.....	54
4.6 Latihan Soal.....	56
Bab 5: Suspensi Farmasi	58
5.1 Definisi dan Karakteristik Suspensi Farmasi.....	58
5.2 Komponen-Komponen Suspensi Farmasi	60
5.3 Metode Pembuatan Suspensi	63
5.4 Pengujian dan Karakterisasi Suspensi	65
5.5 Stabilitas dan Sistem Penyimpanan Suspensi.....	67
5.6 Latihan Soal.....	69
Bab 6: Emulsi Farmasi	71
6.1 Definisi, Klasifikasi, dan Prinsip Dasar Emulsi	71
6.2 Emulsifier dan Bahan Pendukung dalam Formulasi Emulsi	74
6.3 Metode Pembuatan dan Teknik Emulsifikasi	76
6.4 Stabilitas Emulsi dan Mekanisme Destabilisasi	79
6.5 Aplikasi Farmasi Emulsi dan Evaluasi Kualitas.....	82
6.6 Latihan Soal.....	84
Bab 7: Sirup, Elikzir, dan Tingtur.....	86
7.1 Definisi, Karakteristik, dan Perbedaan Sediaan Cair Manis.....	86
7.2 Komposisi dan Bahan Penyusun Sediaan Cair Manis	89
7.3 Teknologi Pembuatan dan Proses Produksi.....	92
7.4 Stabilitas dan Pengawetan Sediaan Cair Manis.....	95
7.5 Aplikasi Klinis dan Pengguna Khusus	97
7.6 Latihan Soal.....	100
Bab 8: Sediaan Likuid Steril	101
8.1 Pengertian dan Karakteristik Sediaan Likuid Steril.....	101
8.2 Proses Sterilisasi Sediaan Likuid.....	112
8.3 Penghilangan Pirogen dan Kontaminasi.....	114

8.4 Kontrol Kualitas dan Pengujian Sediaan Likuid Steril.....	116
8.5 Stabilitas dan Penyimpanan Sediaan Likuid Steril.....	119
8.6 Latihan Soal.....	121
Bab 9: Evaluasi dan Stabilitas Sediaan Liquid	122
9.1 Definisi dan Konsep Dasar Evaluasi Sediaan Liquid	122
9.2 Pengujian Sifat Fisik dan Karakterisasi Sediaan Liquid.....	125
9.3 Pengujian Stabilitas Kimia dan Metode Analitik	127
9.4 Pengujian Stabilitas Mikrobiologi	130
9.5 Integrasi Data Stabilitas dan Strategi Penyimpanan	132
9.6 Latihan Soal.....	134
Bab 10: Aspek Industri dan Regulasi.....	136
10.1 Kerangka Regulasi Farmasi Global.....	136
10.2 Good Manufacturing Practices (GMP) dan Standar Industri	139
10.3 Proses Pengembangan dan Persetujuan Produk Farmasi.....	141
10.4 Jaminan Kualitas dan Pengendalian Mutu.....	144
10.5 Tantangan dan Tren Masa Depan dalam Regulasi Farmasi	146
10.6 Struktur dan Dinamika Regulasi Farmasi Nasional.....	148
10.7 Latihan Soal.....	151
Profil Penulis	152
Daftar Pustaka.....	162

Bab 1: Konsep Dasar

Sediaan *Liquid*

1.1 Definisi dan Pengertian Sediaan *Liquid*

1.1.1 Pengertian Umum Sediaan *Liquid* dalam Farmasi

Sediaan *liquid* atau sediaan cairan adalah suatu formulasi farmasi yang terdiri dari zat aktif dan berbagai bahan tambahan yang bercampur membentuk sistem homogen atau heterogen dengan konsistensi berbentuk cairan (Arora & Sharma, 2024). Sediaan ini dirancang untuk diberikan melalui berbagai rute pemberian, termasuk rute oral, parenteral (intravena, intramuskuler, subkutan), dan topikal sesuai dengan kebutuhan klinis dan karakteristik obat (Arora & Sharma, 2024). Dalam industri farmasi modern, sediaan *liquid* merepresentasikan salah satu bentuk sediaan yang paling fleksibel dan mudah disesuaikan dengan kebutuhan pasien yang beragam (Reddy et al., 2024). Karakteristik cairan memungkinkan distribusi zat aktif yang seragam dan absorpsi yang optimal, menjadikan sediaan ini sangat penting dalam praktik klinis (Arora & Sharma, 2024).

1.1.2 Klasifikasi Sediaan *Liquid* Berdasarkan Sifat dan Komposisi

Sediaan *liquid* dapat diklasifikasikan berdasarkan berbagai kriteria, termasuk sifat homogenitas dan komposisi kimianya (Uddin

et al., 2016). Sediaan *liquid* homogen adalah sistem di mana seluruh komponen terdistribusi secara merata, seperti sirup, larutan, dan tincture (Uddin et al., 2016). Sementara itu, sediaan *liquid* heterogen adalah sistem di mana komponen-komponen tidak terdistribusi secara merata, seperti suspensi dan emulsi (Uddin et al., 2016). Berdasarkan komposisi, sediaan *liquid* dapat diklassifikasikan menjadi sediaan berbasis air (*aqueous-based*), berbasis minyak (*oil-based*), atau kombinasi keduanya yang menghasilkan emulsi dan sistem pengemulsi diri (*self-emulsifying systems*) (Vlad et al., 2025). Setiap klasifikasi memiliki keuntungan dan keterbatasan yang spesifik, yang mempengaruhi pemilihan sediaan untuk aplikasi klinis tertentu (Tanga et al., 2025).

1.1.3 Perbedaan antara Sediaan *Liquid* dan Bentuk Sediaan Lainnya

Dibandingkan dengan bentuk sediaan padat seperti tablet dan kapsul, sediaan *liquid* menawarkan keuntungan yang signifikan, terutama dalam hal fleksibilitas dosis dan kemudahan pemberian (Arora & Sharma, 2024). Sediaan *liquid* memungkinkan penyesuaian dosis yang lebih mudah dan cocok untuk populasi khusus seperti anak-anak, lansia, dan pasien dengan kesulitan menelan (Greenhalgh et al., 2022). Dibandingkan dengan sediaan padat, sediaan *liquid* memiliki waktu disolusi yang lebih cepat, yang dapat menghasilkan onset aksi yang lebih cepat (Alqahtani et al., 2021). Namun, sediaan *liquid* juga memiliki stabilitas yang umumnya lebih rendah dibandingkan dengan sediaan padat, memerlukan kondisi penyimpanan yang lebih ketat dan preservatif

yang lebih banyak (Arora & Sharma, 2024). Pemilihan antara sediaan *liquid* dan bentuk sediaan lainnya harus mempertimbangkan berbagai faktor termasuk karakteristik obat, kebutuhan pasien, dan kondisi penyimpanan yang tersedia (Reddy et al., 2024).

1.1.4 Evolusi Historis dan Perkembangan Teknologi Sediaan *Liquid*

Penggunaan sediaan *liquid* telah berlangsung selama berabad-abad, dengan catatan penggunaan sirup dan potion dalam praktik medis tradisional (Uddin et al., 2016). Dalam era modern, perkembangan teknologi farmasi telah membawa inovasi signifikan dalam formulasi sediaan *liquid*, termasuk pengembangan sistem pengemulsi diri (*self-emulsifying drug delivery systems/SEDDS*), nanosuspensi, dan nanoemulsi (Tanga et al., 2025). Teknologi-teknologi ini dirancang untuk mengatasi tantangan yang dihadapi dalam formulasi obat-obatan dengan kelarutan air yang rendah (*poorly water-soluble drugs*), meningkatkan bioavailabilitas, dan stabilitas (Pnar et al., 2023). Dengan perkembangan teknologi analitik dan metodologi pengembangan formula berbasis desain (*Quality by Design*), sediaan *liquid* modern dapat dioptimalkan untuk memberikan hasil yang konsisten dan dapat diprediksi (Uddin et al., 2016).

1.2 Karakteristik Fisikokimia Sediaan *Liquid*

1.2.1 Sifat Fisik Utama Sediaan *Liquid*

Sediaan *liquid* memiliki beberapa sifat fisik yang karakteristik yang membedakannya dari bentuk sediaan lainnya (Reddy et al., 2024). Pertama, sediaan *liquid* memiliki viskositas yang bervariasi dari viskositas rendah seperti air hingga viskositas tinggi seperti sirup kental, tergantung pada komposisi dan kondisi operasional (Reddy et al., 2024). Kedua, sediaan *liquid* mempunyai densitas yang umumnya lebih tinggi dari udara, mempengaruhi kemudahan aliran dan penyimpanan (Arora & Sharma, 2024). Ketiga, sediaan *liquid* memiliki transparansi yang bervariasi dari jernih hingga opak, tergantung pada ukuran partikel dan komposisi sistem (Uddin et al., 2016). Keempat, sediaan *liquid* mempunyai tegangan permukaan yang mempengaruhi kemampuannya untuk membasahi permukaan dan penetrasi ke dalam jaringan (Dhumal et al., 2022). Kelima, sediaan *liquid* memiliki osmolaritas yang penting untuk sediaan yang dimaksudkan untuk rute parenteral atau topikal mata (Binson et al., 2019).

1.2.2 Stabilitas Kimia dan Degradasi Sediaan *Liquid*

Stabilitas sediaan *liquid* adalah faktor kritis yang mempengaruhi efektivitas dan keamanan produk farmasi (Uddin et al., 2016). Degradasi dapat terjadi melalui berbagai mekanisme, termasuk hidrolisis, oksidasi, isomerisasi, dan fotodegradasi (Arora & Sharma, 2024). Hidrolisis adalah proses di mana air bereaksi dengan zat aktif atau eksipien, menyebabkan pemecahan ikatan

kimia dan penurunan aktivitas obat (Binson et al., 2019). Oksidasi terjadi ketika zat aktif atau komponen sediaan bereaksi dengan oksigen, terutama pada kondisi cahaya dan suhu tinggi (Vlad et al., 2025). Fotodegradasi dapat terjadi ketika sediaan *liquid* terpapar cahaya, menyebabkan perubahan kimia dan penurunan potensi (Uddin et al., 2016). Untuk melindungi terhadap degradasi ini, sediaan *liquid* biasanya disimpan dalam wadah yang gelap, di suhu rendah, dan sering kali mengandung antioksidan dan preservatif (Arora & Sharma, 2024).

1.2.3 Keseimbangan Osmotik dan pH dalam Sediaan *Liquid*

Keseimbangan osmotik penting terutama untuk sediaan *liquid* yang digunakan secara parenteral atau untuk pemberian intraokular (Binson et al., 2019). Osmolaritas sediaan harus sesuai dengan osmolaritas plasma atau media lokal untuk mencegah kerusakan sel dan ketidaknyamanan pasien (Binson et al., 2019). Sediaan yang hipertonik (osmolaritas lebih tinggi dari plasma) dapat menyebabkan dehidrasi sel, sementara sediaan yang hipotonik (osmolaritas lebih rendah dari plasma) dapat menyebabkan sel membengkak dan lisis (Alqahtani et al., 2021). Nilai pH sediaan *liquid* juga sangat penting untuk stabilitas zat aktif dan biokompatibilitas dengan jaringan pasien (Uddin et al., 2016). Kebanyakan sediaan *liquid* oral harus mempunyai pH antara 3 sampai 8 untuk kenyamanan pasien dan stabilitas zat aktif (Arora & Sharma, 2024). Untuk sediaan parenteral, pH biasanya disesuaikan lebih dekat dengan pH darah (pH 7,4) untuk meminimalkan iritasi dan rasa sakit pada tempat injeksi (Binson et al., 2019).

1.2.4 Distribusi Ukuran Partikel dalam Sistem Heterogen *Liquid*

Dalam sediaan *liquid* heterogen seperti suspensi dan emulsi, distribusi ukuran partikel adalah parameter penting yang mempengaruhi stabilitas, penampilan, dan performa sediaan (Pnar et al., 2023). Dalam suspensi, ukuran partikel zat aktif harus cukup kecil untuk memberikan penampilan visual yang menarik dan stabilitas yang baik, tetapi tidak begitu kecil sehingga sulit untuk diproses dan disimpan (. & Abhale, 2016). Dalam emulsi, ukuran droplet minyak harus seragam dan stabil untuk mencegah pemisahan fase dan pengendapan (Dhumal et al., 2022). Teknologi nanosuspensi dan nanoemulsi telah menghasilkan sistem dengan ukuran partikel pada rentang nanometer (20-200 nm), memberikan transparansi yang lebih baik dan bioavailabilitas yang meningkat (Pnar et al., 2023). Analisis distribusi ukuran partikel dapat dilakukan menggunakan teknik seperti *dynamic light scattering* (DLS), *laser diffraction*, dan *electron microscopy* (Vlad et al., 2025).

1.3 Keuntungan dan Kerugian Sediaan *Liquid*

1.3.1 Keuntungan Utama Sediaan *Liquid* dalam Praktik Klinis

Sediaan *liquid* menawarkan berbagai keuntungan yang signifikan yang membuatnya menjadi pilihan yang populer dalam farmasi klinis (Arora & Sharma, 2024). Pertama, sediaan *liquid* memungkinkan penyesuaian dosis dengan presisi tinggi, memudahkan pemberian dosis yang disesuaikan secara

individual (Greenhalgh et al., 2022). Kedua, sediaan *liquid* sangat cocok untuk pasien yang kesulitan menelan, termasuk anak-anak dan lansia, meningkatkan kepatuhan pasien (Arora & Sharma, 2024). Ketiga, sediaan *liquid* dapat menyembunyikan rasa obat yang pahit atau tidak enak, meningkatkan penerimaan pasien terhadap pengobatan (Arora & Sharma, 2024). Keempat, sediaan *liquid* memiliki onset aksi yang lebih cepat dibandingkan sediaan padat karena waktu disolusi yang lebih singkat (Alqahtani et al., 2021). Kelima, untuk obat-obatan dengan kelarutan air rendah, sediaan *liquid* inovatif seperti emulsi dan SEDDS dapat secara signifikan meningkatkan bioavailabilitas (Tanga et al., 2025). Keenam, sediaan *liquid* memfasilitasi distribusi zat aktif yang seragam dalam formulasi, mencegah variabilitas dosis (Arora & Sharma, 2024).

1.3.2 Keuntungan Spesifik untuk Populasi Pediatrik dan Geriatrik

Sediaan *liquid* menawarkan keuntungan khusus untuk populasi anak-anak dan lansia yang memiliki kebutuhan farmakologi yang unik (Greenhalgh et al., 2022). Untuk anak-anak, sediaan *liquid* memungkinkan dosis yang dapat disesuaikan dengan berat badan dan usia, yang penting untuk farmakologi pediatrik (Greenhalgh et al., 2022). Sediaan *liquid* tanpa eksipien berbahaya (*potentially harmful excipients*) khusus telah dikembangkan untuk mengurangi paparan anak-anak terhadap bahan tambahan yang tidak perlu (Binson et al., 2019). Untuk pasien lansia, sediaan *liquid* memudahkan pemberian obat pada mereka yang

mengalami kesulitan menelan (*dysphagia*) yang sering terjadi seiring bertambahnya usia (Arora & Sharma, 2024). Sediaan *liquid* juga memberikan fleksibilitas dalam manajemen multiple medications pada pasien lansia yang sering memerlukan beberapa obat sekaligus (Arora & Sharma, 2024).

1.3.3 Kerugian dan Tantangan dalam Formulasi Sediaan *Liquid*

Meskipun memiliki banyak keuntungan, sediaan *liquid* juga menghadapi berbagai tantangan dan kerugian yang harus dipertimbangkan (Arora & Sharma, 2024). Pertama, stabilitas kimia sediaan *liquid* umumnya lebih rendah dibandingkan dengan sediaan padat karena kontak yang lebih besar dengan air dan oksigen (Uddin et al., 2016). Kedua, sediaan *liquid* memerlukan preservatif dalam jumlah yang lebih banyak untuk mencegah pertumbuhan bakteri dan jamur, yang dapat meningkatkan risiko efek samping (Arora & Sharma, 2024). Ketiga, biaya penyimpanan sediaan *liquid* lebih tinggi karena memerlukan wadah yang lebih besar dan kondisi penyimpanan yang lebih ketat (suhu dingin atau tempat gelap) (Greenhalgh et al., 2022). Keempat, sediaan *liquid* memiliki keputusan jangka panjang yang lebih rendah dibandingkan dengan sediaan padat karena persyaratan penyimpanan yang ketat dan kemudahan tumpahan (Arora & Sharma, 2024). Kelima, beberapa zat aktif tidak cocok untuk formulasi *liquid* karena kelarutan yang sangat rendah atau ketidakstabilan dalam sistem aqueous (Vlad et al., 2025).

1.3.4 Strategi Mengatasi Keterbatasan dan Optimalisasi Sediaan *Liquid*

Untuk mengatasi keterbatasan sediaan *liquid*, industri farmasi telah mengembangkan berbagai strategi dan teknologi inovatif (Tanga et al., 2025). Untuk meningkatkan stabilitas, sistem preservatif yang lebih efektif telah dikembangkan, bersama dengan antioxidant dan chelating agents (Arora & Sharma, 2024). Untuk meningkatkan kelarutan obat yang kurang larut air, teknologi seperti SEDDS, nanoemulsi, dan liposom telah diterapkan (Tanga et al., 2025). Penggunaan polimer dan eksipien yang dipilih dengan cermat dapat memperbaiki sifat reologis dan stabilitas fisik sediaan (Reddy et al., 2024). Pengembangan sediaan *liquid* dalam bentuk konsentrat yang dapat diencerkan saat digunakan juga telah mengurangi masalah stabilitas jangka panjang (Greenhalgh et al., 2022). Dengan pendekatan Quality by Design, pengembang farmasi dapat mengoptimalkan sediaan *liquid* untuk stabilitas maksimal sambil mempertahankan efektivitas dan keamanan (Uddin et al., 2016).

1.4 Komponen dan Bahan dalam Sediaan *Liquid*

1.4.1 Zat Aktif dan Karakteristik Fisikokimianya

Zat aktif (*Active Pharmaceutical Ingredient/API*) adalah komponen utama yang memberikan efek terapi dalam sediaan *liquid* (Arora & Sharma, 2024). Karakteristik fisikokimia API sangat mempengaruhi pemilihan rute pemberian, pelarut, dan eksipien yang sesuai (Reddy et al., 2024). API dengan kelarutan air

tinggi dapat dengan mudah diformulasikan sebagai larutan aqueous, sementara API dengan kelarutan air rendah memerlukan pendekatan formulasi yang lebih canggih seperti emulsi atau SEDDS (Tanga et al., 2025). Stabilitas API dalam media aqueous sangat penting karena hidrolisis dapat mengurangi aktivitas obat (Binson et al., 2019). Untuk API yang tidak stabil dalam air, formulasi berbasis minyak atau sistem pengemulsi khusus dapat dipertimbangkan (Vlad et al., 2025). Pengukuran konsentrasi API dalam sediaan *liquid* dapat dilakukan menggunakan berbagai metode analitik seperti HPLC dan *spektrofotometri* UV (Uddin et al., 2016).

1.4.2 Pelarut dan Bahan Pembawa dalam Sediaan *Liquid*

Pelarut atau bahan pembawa adalah komponen utama yang membentuk dasar sediaan *liquid*, biasanya mewakili 70-99% dari volume total (Arora & Sharma, 2024). Air adalah pelarut yang paling umum digunakan karena sifatnya yang aman, tidak beracun, dan tersedia dengan biaya rendah (Uddin et al., 2016). Untuk API yang tidak larut dalam air, pelarut organik seperti etanol, gliserin, atau propilen glikol dapat digunakan (Vlad et al., 2025). Dalam beberapa kasus, kombinasi pelarut (*co-solvents*) digunakan untuk meningkatkan kelarutan API (Tanga et al., 2025). Minyak-minyak seperti minyak bunga matahari, minyak biji rami, dan minyak kelapa digunakan dalam sediaan berbasis minyak dan emulsi (Vlad et al., 2025). Pemilihan pelarut harus mempertimbangkan toksisitas, stabilitas, visibilitas dalam formulasi, dan kompatibilitas dengan API dan eksipien lainnya (Reddy et al., 2024).

1.4.3 Eksipien dan Bahan Tambahan Farmasi

Eksipien atau bahan tambahan adalah komponen dalam sediaan *liquid* yang tidak memberikan efek terapeutik langsung tetapi memiliki fungsi penting dalam mempertahankan stabilitas, penampilan, dan performa sediaan (Arora & Sharma, 2024). Konservatif seperti methylparaben, propylparaben, dan benzoic acid ditambahkan untuk mencegah pertumbuhan mikroorganisme (Arora & Sharma, 2024). Antioksidan seperti sodium bisulfite atau sodium thiosulfate ditambahkan untuk melindungi API dari oksidasi (Uddin et al., 2016). Buffers seperti sodium phosphate atau citrate ditambahkan untuk mempertahankan pH optimal sediaan (Binson et al., 2019). Surfactants dan co-surfactants ditambahkan dalam emulsi dan SEDDS untuk memfasilitasi pengemulsian dan meningkatkan kelarutan (Dhumal et al., 2022). Sweetening agents seperti sorbitol atau aspartame ditambahkan untuk meningkatkan rasa dan penerimaan pasien (Arora & Sharma, 2024). Coloring agents dapat ditambahkan untuk meningkatkan identifikasi visual produk (Greenhalgh et al., 2022).

1.4.4 Standar Kualitas dan Spesifikasi Farmakope untuk Sediaan *Liquid*

Untuk memastikan kualitas, keamanan, dan efektivitas sediaan *liquid*, berbagai farmakope (seperti Farmakopeya Indonesia, USP, dan BP) telah menetapkan standar dan spesifikasi yang ketat (Uddin et al., 2016). Standar ini mencakup pengujian kemurnian, identifikasi API, pengujian organoleptik (warna, bau, rasa, kejernihan), pengujian fisikokimia (pH, viskositas, densitas), pengujian mikrobiologi, dan pengujian penetapan kadar (Uddin et

al., 2016). Kontrol kualitas proses dalam produksi (*In-Process Quality Control/IPQC*) dan kontrol kualitas produk akhir (*Finished Product Quality Control/FPQC*) dilakukan untuk memastikan setiap batch memenuhi spesifikasi yang ditetapkan (Uddin et al., 2016). Pengujian stabilitas jangka panjang dilakukan sesuai dengan protokol yang disetujui badan regulasi, termasuk pengujian di berbagai suhu dan kelembaban (Uddin et al., 2016).

1.5 Rute Pemberian dan Aplikasi Klinis Sediaan *Liquid*

1.5.1 Rute Pemberian Oral dan Performa Bioavailabilitas

Rute pemberian oral adalah rute yang paling umum untuk sediaan *liquid* karena kemudahan administrasi dan kepatuhan pasien yang baik (Alqahtani et al., 2021). Dalam rute oral, API dilepaskan dari sediaan *liquid* dan dilarutkan dalam fluida gastrointestinal sebelum diabsorpsi (Alqahtani et al., 2021). Bioavailabilitas oral sediaan *liquid* dapat ditingkatkan melalui berbagai strategi, termasuk penggunaan teknologi pengemulsi, nanosuspensi, dan liposom yang meningkatkan kelarutan dan permeabilitas API (Tanga et al., 2025). Untuk API dengan kelarutan air rendah, sediaan *liquid* inovatif telah menunjukkan peningkatan bioavailabilitas yang signifikan dibandingkan dengan sediaan padat konvensional (Alqahtani et al., 2021). Waktu asupan makanan dapat mempengaruhi absorpsi API dari sediaan *liquid*, dan rekomendasi

pemberian (dengan atau tanpa makanan) harus diberikan kepada pasien (Arora & Sharma, 2024).

1.5.2 Rute Pemberian Parenteral dan Persyaratan Sterilitas

Sediaan *liquid* untuk rute parenteral (intravena, intramuskuler, subkutan) harus memenuhi persyaratan sterilitas dan pirogenik yang sangat ketat untuk memastikan keamanan pasien (Binson et al., 2019). Sterilisasi sediaan *liquid* dapat dicapai melalui berbagai metode, termasuk autoclaving, filtrasi aseptik, atau radiasi (Uddin et al., 2016). Sediaan parenteral harus bebas partikel dan harus diuji untuk partikel asing menggunakan metode mikroskopik atau laser particle counting (Binson et al., 2019). Osmolaritas sediaan parenteral harus sesuai dengan osmolaritas plasma (sekitar 300 mOsm/L) untuk mencegah hemolisis atau dehidrasi sel (Binson et al., 2019). Sediaan parenteral juga harus bebas pirogen, yang merupakan produk sampingan dari bakteri gram-negatif yang dapat menyebabkan demam pada pasien (Uddin et al., 2016).

1.5.3 Rute Pemberian Topikal dan Penetrasi Perkutan

Sediaan *liquid* untuk rute topikal, seperti tetes mata, tetes telinga, atau spray, dirancang untuk melepaskan API secara lokal di permukaan tubuh (Arora & Sharma, 2024). Untuk sediaan topikal mata, osmolaritas dan pH sangat penting karena mata sensitif terhadap ketidakseimbangan osmotik dan perubahan pH (Binson et al., 2019). Sediaan topikal mata juga harus steril dan bebas partikel untuk mencegah iritasi mata dan infeksi (Binson et al., 2019). Untuk sediaan topikal dermal, ukuran partikel dalam sistem

heterogen *liquid* dapat mempengaruhi penetrasi percutan API ke dalam kulit (Pnar et al., 2023). Enhancer penetrasi (*penetration enhancers*) seperti surfactants dapat ditambahkan untuk meningkatkan permeabilitas kulit terhadap API (Reddy et al., 2024).

1.5.4 Aplikasi Klinis Spesifik dan Inovasi Terakhir dalam Sediaan *Liquid*

Sediaan *liquid* telah menemukan aplikasi yang luas dalam berbagai kondisi klinis, dari pengobatan infeksi hingga manajemen penyakit kronis (Arora & Sharma, 2024). Dalam neonatologi, sediaan *liquid* khusus tanpa eksipien berbahaya telah dikembangkan untuk obat-obatan kardiovaskular yang digunakan pada bayi baru lahir (Greenhalgh et al., 2022). Inovasi terakhir termasuk pengembangan sediaan *liquid* menggunakan teknologi liposom dan nanoemulsi yang meningkatkan bioavailabilitas obat-obatan dengan kelarutan rendah (Liu et al., 2022). Penggunaan cyclodextrin dalam sediaan *liquid* telah membuka peluang baru untuk solubilisasi obat yang tidak larut air (Maheriya, 2017). Pengembangan sediaan *liquid* dengan teknologi 3D printing juga sedang dieksplorasi untuk personalisasi dosis dan bentuk sediaan yang disesuaikan dengan kebutuhan pasien individual (McCloskey et al., 2023).

1.6 Latihan Soal

1. Jelaskan pengertian sediaan *liquid* dan sebutkan perbedaan utamanya dengan bentuk sediaan padat seperti tablet dan kapsul!
2. Diskusikan karakteristik fisikokimia utama sediaan *liquid* dan bagaimana masing-masing mempengaruhi stabilitas dan performa sediaan!
3. Sebutkan lima keuntungan utama sediaan *liquid* dalam praktik klinis dan jelaskan mengapa sediaan ini sangat cocok untuk populasi pediatrik!
4. Identifikasi empat jenis eksipien yang digunakan dalam sediaan *liquid* dan jelaskan fungsi spesifik masing-masing eksipien dalam sediaan!
5. Bandingkan persyaratan kualitas dan stabilitas sediaan *liquid* untuk rute pemberian oral, parenteral, dan topikal, serta jelaskan alasan perbedaan tersebut!

Bab 2: Prinsip

Biofarmasetika Sediaan Cair

2.1 Definisi dan Karakteristik Sediaan Cair dalam Farmasi

2.1.1 Pengertian Sediaan Cair dan Klasifikasi Farmakope

Sediaan cair adalah formulasi farmasi yang terdiri dari bahan obat yang terdispersi atau terlarut dalam medium cair, umumnya berbasis air atau pelarut organik (Arora & Sharma, 2024). Sediaan cair merupakan salah satu bentuk sediaan farmasi yang paling umum digunakan dan mencakup berbagai jenis seperti larutan (*solutions*), suspensi (*suspensions*), emulsi (*emulsions*), dan dispersi koloid khusus seperti nanoemulsi dan nanosuspensi (Arora & Sharma, 2024). Dari perspektif farmakope, sediaan cair didefinisikan sebagai persiapan yang dirancang untuk pemberian oral, parenteral, atau rute administrasi lainnya, dan harus memenuhi standar kualitas yang ketat terkait kemurnian, kekuatan, stabilitas, dan keamanan (Uddin et al., 2016). Klasifikasi sediaan cair berdasarkan komponen utamanya menentukan sifat fisikokimia, metode penyimpanan, dan parameter kualitas yang relevan untuk setiap jenis sediaan (Arora & Sharma, 2024).

2.1.2 Keuntungan Sediaan Cair dibandingkan Bentuk Sediaan Padat

Sediaan cair menawarkan sejumlah keuntungan signifikan dibandingkan dengan bentuk sediaan padat seperti tablet atau kapsul (Arora & Sharma, 2024). Pertama, sediaan cair memiliki ketersediaan hayati (*bioavailability*) yang lebih baik karena bahan obat sudah dalam bentuk terlarut atau terdispersi halus, mengurangi hambatan permeabilitas dan meningkatkan laju absorpsi (Arora & Sharma, 2024). Kedua, sediaan cair memudahkan penyesuaian dosis, sehingga sangat bermanfaat terutama untuk pasien pediatri dan geriatrik yang memerlukan dosis yang lebih fleksibel (Arora & Sharma, 2024). Ketiga, sediaan cair dapat menutupi rasa obat yang tidak disukai, sehingga meningkatkan kepatuhan pasien terhadap pengobatan (Arora & Sharma, 2024). Keempat, sediaan cair menghilangkan masalah kesulitan menelan yang sering dialami oleh pasien anak-anak, lansia, dan pasien dengan gangguan menelan (Arora & Sharma, 2024).

2.1.3 Komposisi dan Fungsi Bahan-Bahan Pendukung dalam Sediaan Cair

Sediaan cair umumnya terdiri dari beberapa komponen selain bahan obat aktif, masing-masing dengan fungsi spesifik dalam formulasi (Arora & Sharma, 2024). Pelarut utama (*solvent*), biasanya air atau campuran air dengan pelarut organik, berfungsi sebagai medium untuk melarutkan atau mensuspensikan bahan obat (Arora & Sharma, 2024). Bahan penstabil (*stabilizers*) seperti surfaktan, polimer, dan antioksidan ditambahkan untuk

mempertahankan integritas formula dan mencegah degradasi bahan obat (Pnar et al., 2023). Pengawet (*preservatives*) ditambahkan untuk menghambat pertumbuhan mikroorganisme dan memastikan keamanan mikrobiologi produk (Uddin et al., 2016). Bahan penyesuai pH (*pH adjusters*) digunakan untuk mempertahankan pH optimal yang mendukung solubilitas bahan obat dan stabilitas formula (Arora & Sharma, 2024). Rasa, warna, dan bahan tambahan lainnya ditambahkan untuk meningkatkan penerimaan pasien dan identifikasi produk (Arora & Sharma, 2024).

2.1.4 Parameter Kualitas dan Spesifikasi Farmakope untuk Sediaan Cair

Sediaan cair harus memenuhi standar kualitas yang ketat yang ditetapkan oleh farmakope seperti Farmakope Indonesia, United States Pharmacopeia (USP), atau European Pharmacopoeia (EP) (Uddin et al., 2016). Parameter kualitas utama mencakup uji identitas untuk memverifikasi kehadiran bahan obat yang benar, uji kemurnian untuk memastikan tidak ada kontaminan berbahaya, dan uji kadar untuk memverifikasi bahwa konsentrasi bahan obat sesuai dengan yang tertera pada label (Uddin et al., 2016). Pengujian stabilitas fisik meliputi pengamatan terhadap perubahan warna, kekeruhan, atau pembentukan endapan selama penyimpanan (Uddin et al., 2016). Pengujian mikrobiologi memastikan bahwa sediaan tidak mengandung mikroorganisme patogen atau jumlah mikroorganisme yang melebihi batas yang diterima (Uddin et al., 2016). Pengujian keamanan kimia meliputi pengujian terhadap

bahan pencemar potensial dan bahan-bahan beracun yang mungkin terbentuk selama produksi atau penyimpanan (Uddin et al., 2016).

2.2 Solubilitas dan Bioavailabilitas Sediaan Cair

2.2.1 Prinsip Dasar Solubilitas dan Faktor-Faktor yang Mempengaruhinya

Solubilitas adalah kemampuan suatu zat untuk larut dalam pelarut tertentu pada kondisi tertentu, dan merupakan salah satu parameter farmakologi paling penting yang mempengaruhi absorpsi dan bioavailabilitas bahan obat (Alqahtani et al., 2021). Dalam sistem Biopharmaceutics Classification System (BCS), obat diklasifikasikan berdasarkan solubilitas dan permeabilitas mereka, dengan solubilitas tinggi dan permeabilitas tinggi (BCS Kelas I) menunjukkan bioavailabilitas yang paling baik (Alqahtani et al., 2021). Faktor-faktor yang mempengaruhi solubilitas termasuk sifat kimia bahan obat (polaritas, berat molekul, struktur kristal), kondisi lingkungan (pH, suhu, kekuatan ion), dan komposisi pelarut (Alqahtani et al., 2021). Obat-obatan dengan solubilitas air yang rendah (obat-obatan BCS Kelas II dan IV) menghadirkan tantangan formulasi khusus yang memerlukan strategi teknologi khusus untuk meningkatkan solubilitas (Pnar et al., 2023).

2.2.2 Teknologi Peningkatan Solubilitas dalam Sediaan Cair

Untuk mengatasi tantangan solubilitas rendah, berbagai teknologi telah dikembangkan untuk diintegrasikan ke dalam sediaan cair (Alqahtani et al., 2021). Penggunaan surfaktan dan ko-

surfaktan membantu meningkatkan solubilitas dengan mengurangi tegangan permukaan dan membentuk struktur miselar yang dapat meningkatkan solubilitas hidrofobik (Tanga et al., 2025). Cyclodextrin dan turunannya membentuk kompleks inklusi dengan bahan obat, meningkatkan kelarutan aporenya dalam sistem akuus (Maheriya, 2017). Sistem pengemulsi diri (*self-emulsifying drug delivery systems/SEDDS*) menggunakan kombinasi minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan yang membentuk emulsi mikro ketika berkontak dengan fluida gastrointestinal, meningkatkan solubilitas dan absorpsi bahan obat (Tanga et al., 2025). Nanosuspensi dan nanoemulsi menggunakan teknologi pengurangan ukuran partikel untuk meningkatkan luas permukaan dan dengan demikian meningkatkan laju disolusi dan bioavailabilitas (Pnar et al., 2023).

2.2.3 Pengaruh Komposisi Formula terhadap Bioavailabilitas Oral

Bioavailabilitas oral sediaan cair sangat dipengaruhi oleh komposisi formula dan sifat masing-masing komponen (Alqahtani et al., 2021). Pemilihan pelarut yang tepat tidak hanya mempertahankan solubilitas bahan obat tetapi juga mempengaruhi laju absorpsi di saluran gastrointestinal (Alqahtani et al., 2021). Surfaktan dalam formulasi dapat meningkatkan bioavailabilitas dengan meningkatkan solubilitas, namun konsentrasi yang terlalu tinggi mungkin mengganggu integritas mukosa usus (Tanga et al., 2025). Kehadiran makanan dan komponen makanan dapat berinteraksi dengan komponen formulasi, terutama pelarut dan surfaktan, mengubah profil disolusi dan absorpsi di usus (Alqahtani

et al., 2021). Penyesuaian pH formula sangat penting karena pH optimal untuk absorpsi berbeda-beda untuk berbagai bahan obat, dan pH yang tidak sesuai dapat mengakibatkan degradasi bahan obat atau penurunan bioavailabilitas (Alqahtani et al., 2021).

2.2.4 Pengujian dan Prediksi Bioavailabilitas Sediaan Cair

Pengujian bioavailabilitas sediaan cair melibatkan studi in vitro dan in vivo untuk mengevaluasi sejauh mana bahan obat diabsorpsi dan tersedia secara sistemik setelah pemberian oral (Alqahtani et al., 2021). Uji disolusi in vitro menggunakan berbagai media yang mensimulasikan kondisi gastrointestinal untuk memprediksi perilaku disolusi di dalam tubuh (Alqahtani et al., 2021). Studi bioavailabilitas in vivo melibatkan pemberian formulasi kepada sukarelawan manusia atau hewan uji dan mengukur konsentrasi bahan obat dalam plasma sebagai fungsi waktu (Alqahtani et al., 2021). Analisis kompartemen farmakokinetik dari data plasma memungkinkan perhitungan parameter seperti bioavailabilitas absolut, waktu paruh eliminasi, dan luas di bawah kurva (*area under the curve*) (Alqahtani et al., 2021). Hubungan in vitro-in vivo (*IVIVC*) dapat dikembangkan untuk memprediksi bioavailabilitas di manusia berdasarkan hasil uji disolusi in vitro, membantu dalam pengembangan formula yang optimal (Alqahtani et al., 2021).

2.3 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Absorpsi Sediaan Cair

2.3.1 Faktor Fisiologi Saluran Gastrointestinal dan Permeabilitas Mukosa

Absorpsi bahan obat dari sediaan cair dipengaruhi oleh berbagai faktor fisiologi dari saluran gastrointestinal (Alqahtani et al., 2021). Motilitas lambung dan usus mempengaruhi waktu transit formulasi dan dengan demikian waktu kontak dengan permukaan absorpsi (Alqahtani et al., 2021). pH yang berbeda di berbagai lokasi saluran gastrointestinal (lambung pH 1.5-3.5, usus halus pH 6-7) mempengaruhi derajat ionisasi bahan obat dan dengan demikian kelarutan dan permeabilitas mereka (Alqahtani et al., 2021). Luas permukaan absorpsi usus yang luas dengan mikrovili dan lipatan meningkatkan kapasitas absorpsi, tetapi hanya jika bahan obat dapat menembus epitel usus (Alqahtani et al., 2021). Aliran darah mukosa usus membawa bahan obat yang diabsorpsi ke sirkulasi portal, dengan laju aliran darah mempengaruhi kecepatan eliminasi bahan obat dari situs absorpsi (Alqahtani et al., 2021). Kehadiran transporters membran seperti *P-glycoprotein* dan *organic anion transporters* dapat meningkatkan atau menurunkan bioavailabilitas tergantung pada substrat spesifik mereka (Alqahtani et al., 2021).

2.3.2 Pengaruh Makanan dan Kondisi Lambung terhadap Absorpsi

Kehadiran makanan dalam lambung secara signifikan mempengaruhi absorpsi sediaan cair melalui berbagai

mekanisme (Alqahtani et al., 2021). Makanan meningkatkan pH lambung dan memperlambat pengosongan lambung, mengubah waktu transit dan lingkungan kemis yang dialami formulasi (Alqahtani et al., 2021). Komponen makanan tertentu, terutama lemak dan protein, dapat membentuk kompleks dengan bahan obat atau komponen formulasi, mempengaruhi ketersediaan untuk absorpsi (Alqahtani et al., 2021). Untuk sediaan cair yang mengandung surfaktan atau minyak, kehadiran makanan berlemak dapat meningkatkan absorpsi melalui peningkatan pembentukan misel dan solubilisasi bahan obat (Tanga et al., 2025). Panduan administrasi yang tepat (bersama makanan atau dengan perut kosong) harus diberikan kepada pasien untuk memastikan bioavailabilitas yang optimal dan konsisten (Alqahtani et al., 2021).

2.3.3 Stabilitas Bahan Obat dalam Saluran Gastrointestinal

Bahan obat dalam sediaan cair harus stabil di lingkungan asam lambung dan lingkungan enzimatik usus untuk dapat diabsorpsi (Alqahtani et al., 2021). Beberapa bahan obat, terutama peptida dan protein, sangat rentan terhadap degradasi enzimatik oleh protease lambung dan usus (Alqahtani et al., 2021). Pembentukan kompleks dengan bahan pendukung seperti cyclodextrin atau enkapsulasi dalam sistem pengantar dapat melindungi bahan obat yang labil dari degradasi enzimatik (Maheriya, 2017). Formula sediaan cair dapat dioptimalkan untuk meminimalkan degradasi presistemik, misalnya dengan menambahkan inhibitor enzim atau dengan menggunakan teknik enkapsulasi (Alqahtani et al., 2021). Pengujian stabilitas dalam simulasi cairan lambung dan usus

(*simulated gastric fluid/SGF* dan *simulated intestinal fluid/SIF*) memberikan indikasi tentang stabilitas bahan obat dalam saluran gastrointestinal (Alqahtani et al., 2021).

2.3.4 Metabolisme First-Pass dan Efek Luminal

Setelah absorpsi di usus, bahan obat yang larut dalam lemak dapat mengalami ekstraksi first-pass oleh hati, mengurangi bioavailabilitas sistemik (Alqahtani et al., 2021). Untuk mengatasi metabolisme first-pass ini, berbagai strategi formulasi telah dikembangkan, termasuk penggunaan inhibitor metabolisme, transportasi hepatic alternatif, atau penargetan ke rute administrasi yang menghindari metabolisme first-pass (Tanga et al., 2025). Efek luminal, di mana komponen formulasi berinteraksi dengan isi lambung dan usus untuk mengubah absorpsi bahan obat, juga penting dipertimbangkan (Alqahtani et al., 2021). Formula sediaan cair harus dirancang untuk meminimalkan interaksi yang merugikan dengan cairan gastrointestinal sambil memaksimalkan interaksi yang menguntungkan yang meningkatkan absorpsi (Alqahtani et al., 2021).

2.4 Jenis-Jenis Sediaan Cair dan Karakteristik Fisikokimianya

2.4.1 Larutan Sejati dan Sistem Terlarut Molekular

Larutan sejati adalah sistem homogen transparan di mana bahan obat terdispersi secara molekular dalam pelarut, menghasilkan produk yang jernih secara optik (Arora & Sharma, 2024). Dalam

larutan sejati, bahan obat mungkin terdisosiasi menjadi ion individu (untuk garam dan asam) atau tetap sebagai molekul utuh (untuk senyawa netral) (Arora & Sharma, 2024). Keuntungan larutan sejati adalah bioavailabilitas yang sangat baik karena bahan obat sudah dalam bentuk terlarut yang siap untuk absorpsi (Arora & Sharma, 2024). Namun, kerugiannya termasuk stabilitas kimia yang mungkin terbatas untuk bahan obat yang labil secara hidrolitik, dan kemungkinan rasa yang tidak menyenangkan yang sulit ditutup (Arora & Sharma, 2024). Larutan sejati sering digunakan untuk obat-obatan dengan kelarutan air yang baik dan untuk formulasi sediaan cair konsentrat yang akan diencerkan sebelum penggunaan (Arora & Sharma, 2024).

2.4.2 Suspensi dan Sistem Partikel Terdispersi

Suspensi adalah sistem di mana partikel padat bahan obat terdispersi dalam medium cair, menghasilkan produk yang keruh atau buram (Arora & Sharma, 2024). Dalam suspensi, bahan obat tidak terlarut tetapi tetap dalam bentuk partikel padat halus yang tersuspensi secara seragam oleh penstabil dan surfaktan (Pnar et al., 2023). Keuntungan suspensi adalah kemampuannya mengakomodasi obat-obatan dengan kelarutan rendah tanpa perlu pelarut organik dalam jumlah besar, dan potensi bioavailabilitas yang lebih baik ketika ukuran partikel dikurangi secara signifikan (Pnar et al., 2023). Tantangan utama suspensi adalah pemisahan partikel atau sedimentasi selama penyimpanan, sehingga diperlukan penyuspensi yang efektif dan instruksi untuk pengguncangan sebelum penggunaan (Arora & Sharma, 2024). Nanosuspensi, di

mana ukuran partikel bahan obat dikurangi hingga skala nano, menunjukkan bioavailabilitas yang sangat meningkat dan stabilitas yang lebih baik (Pnar et al., 2023).

2.4.3 Emulsi dan Sistem Nano Emulsi

Emulsi adalah sistem dua fasa termodinamis yang tidak stabil di mana satu cairan (fase dispersi) tersebar sebagai droplet dalam cairan lain (fase kontinu), biasanya minyak dalam air (O/W) atau air dalam minyak (W/O) (Dhumal et al., 2022). Dalam emulsi, surfaktan dan ko-surfaktan digunakan untuk menstabilkan antarmuka dan mencegah penggabungan droplet (Dhumal et al., 2022). Nanoemulsi adalah emulsi dengan ukuran droplet dalam rentang nano (biasanya 20-200 nm), menghasilkan sistem yang transparan atau translucent dengan stabilitas yang jauh lebih baik dibandingkan emulsi konvensional (Dhumal et al., 2022). Keuntungan nanoemulsi adalah bioavailabilitas yang tinggi untuk obat-obatan lipofil, karena area permukaan yang besar memfasilitasi kontak dengan epitel usus dan transportasi ke dalam sel (Dhumal et al., 2022). Sistem emulsi sering digunakan untuk obat-obatan lipofil seperti vitamin A, D, dan E, serta untuk bahan obat yang tidak larut dalam air (Dhumal et al., 2022).

2.4.4 Sistem Pengantar Inovatif: SNEDDS dan Nanosuspensi

Sistem pengemulsi diri (*Self-Nano-Emulsifying Drug Delivery Systems*/SNEDDS) adalah formulasi anisotropik yang terdiri dari minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan dalam proporsi yang tepat, yang secara spontan membentuk nanoemulsi ketika berkontak dengan cairan gastrointestinal (Tanga et al., 2025). Keuntungan

SNEDDS adalah kemampuannya untuk secara konsisten menghasilkan nanoemulsi dengan ukuran partikel yang terkontrol, memungkinkan bioavailabilitas yang tinggi dan bervariasi minimal antara batch (Tanga et al., 2025). SNEDDS solid, di mana sistem cair diubah menjadi partikel atau tablet padat melalui adsorpsi pada pembawa padat, menggabungkan keuntungan bioavailabilitas SNEDDS dengan kenyamanan bentuk sediaan padat (Tanga et al., 2025). Nanosuspensi, seperti yang telah disebutkan, menawarkan peningkatan bioavailabilitas untuk obat-obatan yang sangat lipofil dan dengan permeabilitas tinggi tetapi kelarutan air yang rendah (Pnar et al., 2023).

2.5 Stabilitas dan Teknologi Formulasi Sediaan Cair

2.5.1 Mekanisme Degradasi dalam Sediaan Cair dan Strategi Penstabilan

Sediaan cair rentan terhadap berbagai mekanisme degradasi yang dapat mengurangi kekuatan dan keamanan produk (Arora & Sharma, 2024). Degradasi kimia termasuk hidrolisis, oksidasi, dan reaksi pembentukan kompleks, semuanya dapat dikurangi dengan optimasi pH, penambahan antioksidan, atau penghilangan oksigen dari formulasi (Uddin et al., 2016). Degradasi fisik meliputi perubahan ukuran partikel dalam suspensi atau pemisahan fasa dalam emulsi, dapat dicegah dengan penstabil dan surfaktan yang sesuai (Arora & Sharma, 2024). Degradasi mikrobiologi karena

pertumbuhan bakteri, jamur, atau khamir dapat dihambat dengan penambahan pengawet antimikroba dan dengan mempertahankan standar keselamatan mikrobiologi yang ketat (Uddin et al., 2016). Pemilihan wadah yang tepat, perlindungan dari cahaya dan panas, dan penyimpanan pada suhu yang ditentukan semuanya berkontribusi pada stabilitas sediaan cair (Arora & Sharma, 2024).

2.5.2 Pengawet dan Antioksidan dalam Sediaan Cair

Pengawet adalah bahan kimia yang ditambahkan ke sediaan cair untuk menghambat pertumbuhan mikroorganisme kontaminan dan memperpanjang umur simpan produk (Uddin et al., 2016). Pengawet umum yang digunakan dalam sediaan cair termasuk parabens, benzoat, dan sulfit, masing-masing efektif terhadap spektrum mikroorganisme yang berbeda (Uddin et al., 2016). Antioksidan ditambahkan untuk mencegah oksidasi bahan obat dan komponen formulasi, dengan metabisulfit, natrium tiosulfat, dan asam askorbat menjadi yang paling umum digunakan (Arora & Sharma, 2024). Pemilihan pengawet dan antioksidan yang tepat sangat penting untuk memastikan keamanan dan stabilitas produk tanpa mengganggu efikasi bahan obat atau menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan (Uddin et al., 2016). Konsentrasi pengawet dan antioksidan harus cukup untuk memberikan perlindungan yang efektif tetapi tidak berlebihan yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan atau reaksi alergi (Uddin et al., 2016).

2.5.3 Pengaruh pH dan Osmolalitas pada Stabilitas dan Tolerabilitas

pH adalah parameter penting yang mempengaruhi solubilitas bahan obat, kecepatan hidrolisis, dan keselamatan oftalmik atau parenteral dari sediaan cair (Arora & Sharma, 2024). Setiap bahan obat memiliki pH optimal di mana kelarutannya dan stabilitasnya maksimal, dan pH formula harus dijaga dalam rentang ini (Uddin et al., 2016). Penyangga pH (*buffer*) seperti asam fosfat dan garam, atau asam sitrat dan sitrat, digunakan untuk mempertahankan pH dalam rentang yang diinginkan selama penyimpanan (Arora & Sharma, 2024). Osmolalitas adalah konsentrasi partikel terlarut dalam solusi dan sangat penting untuk sediaan yang akan diberikan secara oftalmik atau parenteral, karena solusi hiposmotik atau hipertonik dapat menyebabkan kerusakan sel (Uddin et al., 2016). Agen osmotik seperti manitol, sorbitol, atau garam ditambahkan untuk menyesuaikan osmolalitas dan menjamin isosmolalitas dengan cairan tubuh (Arora & Sharma, 2024).

2.5.4 Kontrol Kualitas dan Pengujian Stabilitas Sediaan Cair

Program pengujian stabilitas yang komprehensif harus dilakukan untuk memastikan bahwa sediaan cair mempertahankan kualitas dan kinerja farmakologinya selama masa simpan yang diprediksi (Uddin et al., 2016). Pengujian stabilitas akselerasi pada suhu dan kelembaban yang meningkat (biasanya 40°C/75% RH) memberikan indikasi awal tentang stabilitas jangka panjang (Uddin et al., 2016). Pengujian stabilitas jangka panjang pada suhu kamar (25°C/60% RH) dilakukan selama periode yang diharapkan produk

akan dipasarkan, biasanya 12-36 bulan (Uddin et al., 2016). Parameter yang dipantau termasuk kadar bahan obat, produk degradasi, konsistensi fisik, pH, dan keamanan mikrobiologi (Uddin et al., 2016). Ketika ditemukan perubahan yang tidak dapat diterima, formulasi harus direvisi dan pengujian stabilitas diulang sampai produk yang stabil dicapai (Uddin et al., 2016). Pengujian stabilitas ini memberikan dasar ilmiah untuk waktu paruh produk dan kondisi penyimpanan yang ditunjukkan pada label (Uddin et al., 2016).

2.6 Latihan Soal

1. Jelaskan perbedaan antara larutan sejati, suspensi, dan emulsi dalam konteks sediaan cair farmasi, serta diskusikan keuntungan dan kerugian masing-masing!
2. Diskusikan bagaimana faktor fisiologi saluran gastrointestinal mempengaruhi absorpsi bahan obat dari sediaan cair, dan strategi formulasi apa yang dapat digunakan untuk mengoptimalkan bioavailabilitas!
3. Jelaskan prinsip-prinsip teknologi Biopharmaceutics Classification System (BCS) dan bagaimana sediaan cair dapat meningkatkan bioavailabilitas obat-obatan dengan solubilitas rendah!
4. Rancang formulasi sediaan cair untuk obat dengan kelarutan air yang rendah dengan mempertimbangkan pemilihan pelarut, surfaktan, penstabil, dan strategi perlindungan dari degradasi!

5. Analisis mekanisme degradasi yang mungkin terjadi dalam sediaan cair dan proposalkan strategi penstabilan yang komprehensif untuk memastikan stabilitas fisik, kimia, dan mikrobiologi produk!

Bab 3: Bahan Tambahan

dalam Sediaan *Liquid*

3.1 Pengertian dan Klasifikasi Bahan Tambahan

3.1.1 Definisi Bahan Tambahan Sediaan Cair

Bahan tambahan, yang juga dikenal sebagai *excipient*, adalah bahan inert yang ditambahkan ke dalam sediaan farmasi selain zat aktif untuk memberikan karakteristik yang diinginkan pada produk (Banda et al., 2025). Dalam sediaan *liquid* atau sediaan cair, bahan tambahan memainkan peran penting dalam meningkatkan stabilitas, keamanan, daya terima pasien, dan efikasi dari zat aktif. Bahan-bahan ini dirancang untuk memastikan keselamatan obat, bioavailabilitas, dan umur simpan yang memadai.

Menurut berbagai badan regulasi farmasi internasional, bahan tambahan harus dipilih dengan hati-hati untuk tidak mengurangi efektivitas, bioavailabilitas, keamanan, atau efikasi bahan aktif, serta tidak menyebabkan toksisitas atau iritasi lokal yang berlebihan (Bhagat et al., 2024). Jumlah minimal bahan tambahan harus ditambahkan untuk mencapai efek yang diinginkan.

3.1.2 Klasifikasi Bahan Tambahan Berdasarkan Fungsi

Bahan tambahan dalam sediaan *liquid* dapat diklasifikasikan berdasarkan fungsinya menjadi beberapa kategori utama (Banda et al., 2025). Kategori pertama mencakup *preservative* atau pengawet, yang mencegah pertumbuhan mikroba dan kontaminasi. Kategori kedua adalah *stabilizer* atau penstabil, yang menjaga stabilitas fisik dan kimia formulasi. Kategori ketiga mencakup *colorant* atau pewarna, *sweetener* atau pemanis, dan *flavoring agent* atau agen perisa. Kategori keempat adalah *solubilizer* atau pelarut pembawa, yang meningkatkan kelarutan bahan aktif.

Setiap kategori bahan tambahan memiliki persyaratan dan pertimbangan khusus dalam pengembangan sediaan *liquid* yang aman dan efektif.

3.1.3 Persyaratan Regulasi untuk Bahan Tambahan

Bahan tambahan yang digunakan dalam sediaan farmasi harus memenuhi standar farmakopedan internasional dan persyaratan regulasi yang ketat (Banda et al., 2025). Bahan tambahan harus aman untuk digunakan dengan dosis dan konsentrasi yang dimaksudkan, tidak boleh menunjukkan efek karsinogenik, mutagenik, atau teratogenik pada dosis penggunaan yang direkomendasikan. Selain itu, bahan tambahan harus kompatibel dengan bahan aktif dan tidak membentuk produk impuritas berbahaya selama penyimpanan.

Proses analitik yang ketat, termasuk teknik kromatografi (HPLC, GC), spektroskopi (UV-Vis, FTIR, NMR), dan analisis

termal (DSC, TGA), secara ekstensif digunakan untuk penilaian kualitatif dan kuantitatif bahan tambahan ini (Banda et al., 2025).

3.1.4 Tanggung Jawab Formulasi terhadap Keamanan Pasien

Pengembangan sediaan *liquid* yang aman memerlukan pendekatan holistik terhadap pemilihan dan evaluasi bahan tambahan. Farmasis dan ilmuwan formulasi harus mempertimbangkan tidak hanya efikasi terapi tetapi juga dampak potensial dari setiap bahan tambahan pada populasi pasien yang berbeda, termasuk anak-anak, lansia, dan pasien dengan kondisi kesehatan khusus. Dokumentasi lengkap tentang semua bahan tambahan dan konsentrasinya harus tersedia untuk tujuan pengawasan dan transparansi pasien.

3.2 Agen Pengawet dalam Sediaan *Liquid*

3.2.1 Peran dan Signifikansi Agen Pengawet

Agen pengawet atau *antimicrobial preservatives* adalah komponen penting dari formulasi farmasi multidosis untuk mencegah pertumbuhan mikroba dan kontaminasi setelah pembukaan produk (Jansook et al., 2024). Pengawet harus efektif melawan bakteri, jamur, dan mikroorganisme patogenik lainnya tanpa mengganggu efikasi bahan aktif atau menyebabkan efek samping pada pasien.

Pemilihan pengawet yang tepat bergantung pada beberapa faktor, termasuk spektrum antimikroba yang diperlukan, kompatibilitas dengan bahan aktif dan agen solubilisasi lainnya, sifat

fisikokimia formula, dan profil keamanan pengawet (Nemes et al., 2018).

3.2.2 Pengawet Umum dan Mekanisme Kerjanya

Pengawet yang paling umum digunakan dalam sediaan *liquid* termasuk paraben (*methylparaben*, *propylparaben*), natrium benzoat, asam sitrat, dan fenol (Jansook et al., 2024). Paraben, meskipun telah lama digunakan, kini dipertanyakan keamanannya karena penelitian menunjukkan potensi gangguan endokrin. Natrium benzoat bekerja dengan mengganggu sistem pemompaan proton bakteri, mencegah pertumbuhan mikroba. Asam sitrat dan asam asetat lainnya menurunkan pH dan menciptakan lingkungan yang tidak kondusif untuk pertumbuhan bakteri.

Mekanisme kerja berbeda-beda tergantung pada jenis pengawet, tetapi umumnya melibatkan denaturasi protein mikrobial, gangguan integritas dinding sel, atau hambatan pada proses metabolisme esensial.

3.2.3 Interaksi Pengawet dengan Agen Solubilisasi

Tantangan signifikan dalam formulasi *liquid* adalah bahwa banyak agen solubilisasi, seperti *cyclodextrin*, dapat mengurangi atau bahkan menghilangkan aktivitas antimikroba pengawet melalui pembentukan kompleks (Jansook et al., 2024). Misalnya, siklodekstrin dapat membentuk kompleks dengan pengawet lipofil, mengurangi konsentrasi pengawet bebas yang tersedia untuk aktivitas antimikroba. Derajat inaktivasi tergantung pada komposisi pengawet, yang pada gilirannya bergantung pada struktur kimia dan sifat fisikokimia pengawet.

Untuk mengatasi masalah ini, formulasi dapat meningkatkan konsentrasi pengawet atau menggabungkan pengawet dengan agen yang memiliki aktivitas antimikroba intrinsik mereka sendiri.

3.2.4 Pertimbangan Keselamatan Pengawet dalam Populasi Pediatrik

Dalam pengembangan sediaan untuk anak-anak, pemilihan pengawet sangat penting karena beberapa pengawet yang dianggap aman untuk orang dewasa dapat menimbulkan risiko pada bayi dan anak kecil (Attebeck et al., 2022). Contohnya, natrium benzoat dan asam sitrat mungkin menjadi pilihan lebih baik daripada paraben dalam formulasi pediatrik. Penelitian telah menunjukkan bahwa formulasi dapat disiapkan tanpa penambahan solubilizier atau dengan osmolalitas yang lebih rendah, mengurangi risiko efek samping gastrointestinal pada pasien pediatrik.

3.3 Agen Pengental dan Peningkat Viskositas

3.3.1 Peran Agen Pengental dalam Formulasi *Liquid*

Agen pengental atau *thickening agents*, juga dikenal sebagai *viscosity modifiers*, adalah bahan penting dalam sediaan *liquid* untuk meningkatkan viskositas dan mengurangi pengendapan partikel (J et al., 2023). Dengan meningkatkan viskositas cairan, agen-agen ini membantu menjaga distribusi seragam dari komponen farmasi dalam formulasi, meningkatkan stabilitas fisik, dan memperbaiki pengalaman pengguna pasien.

Agen pengental yang paling umum digunakan termasuk turunan selulosa seperti natrium *carboxymethylcellulose* (CMC), *methylcellulose*, *hydroxypropylmethylcellulose* (HPMC), dan *hydroxyethylcellulose* (HEC). Agen-agen ini adalah polimer larut air yang menunjukkan sifat pengikat air dan modifikasi viskositas yang kuat.

3.3.2 Turunan Selulosa sebagai Agen Pengental

Turunan selulosa merupakan pilihan pertama untuk agen pengental dalam sediaan *liquid* karena profil keselamatan mereka yang baik, ketersediaan, dan versatilitas (J et al., 2023). *Hydroxyethylcellulose* (HEC), misalnya, adalah polimer eter selulosa yang sangat larut dalam air dan digunakan sebagai agen pengental dalam formulasi cair tanpa gula. HPMC, salah satu turunan selulosa yang paling banyak digunakan dalam industri farmasi, memiliki derajat polimerisasi dan viskositas yang bervariasi, yang mempengaruhi aplikasi fungsionalnya (Vlad et al., 2025).

Karakteristik fisikokimia HPMC, termasuk kelarutan pH-dependent, sifat pembentukan film, dan kemampuan modifikasi pelepasan, menjadikannya sangat berharga dalam pengembangan sistem penghantaran obat modern.

3.3.3 Gum Alami sebagai Alternatif Agen Pengental

Dalam beberapa tahun terakhir, ada peningkatan minat dalam penggunaan gum alami dan mucilage dari sumber tumbuhan sebagai agen pengental dalam sediaan farmasi (Bala et al., 2019). Gum alami seperti acacia, tragacanth, dan gum aloe vera menawarkan beberapa

keuntungan dibandingkan agen sintetis, termasuk biokompatibilitas, kualitas emolien, sifat non-irritant, dan sifat ramah lingkungan. Mucilage dari tumbuhan seperti *Coccinia grandis* dan biji *Lepidium sativum* telah dievaluasi dan menunjukkan potensi sebagai agen pengentalan dan stabilisasi dalam formulasi farmasi (Chandravanshi et al., 2022).

Gum alami ini umumnya diekstraksi dari bagian pohon yang berbeda seperti benih, getah, akar, kulit, buah, daun, dan rimpang, dan sebagian besar diekstraksi dari tumbuhan berkayu dan non-berkayu.

3.3.4 Optimalisasi Viskositas untuk Aplikasi Klinis

Optimalisasi viskositas formulasi *liquid* adalah hal penting untuk memastikan cara pemberian yang mudah dan kepatuhan pasien (Bolla et al., 2020). Viskositas yang terlalu tinggi dapat membuat produk sulit dituang dan ditelan, sementara viskositas yang terlalu rendah dapat menyebabkan pengendapan partikel aktif dan hilangnya stabilitas fisik. Penelitian telah menunjukkan bahwa viskositas dan jenis agen pengental yang digunakan secara signifikan mempengaruhi permeasi obat melalui membran kulit dalam formulasi topical, dan prinsip serupa berlaku untuk sediaan oral.

3.4 Agen Pemanis dan Perisa

3.4.1 Pentingnya Pemanis dan Penyedap dalam Sediaan Pediatrik

Agen pemanis (*sweetening agents*) dan penyedap (*flavoring agents*) memainkan peran penting dalam meningkatkan daya terima pasien terhadap sediaan cair, terutama dalam formulasi pediatrik (Attebeck et al., 2022). Banyak zat aktif memiliki rasa pahit atau tidak menyenangkan yang dapat mengurangi kepatuhan pasien, khususnya pada anak-anak. Pemilihan pemanis dan penyedap yang tepat dapat secara signifikan meningkatkan pengalaman pengguna dan memastikan bahwa pasien mengonsumsi dosis lengkap dari obat yang diresepkan.

Pemanis yang paling umum digunakan termasuk sukrosa, sorbitol, manitol, aspartam, dan sakarin. Setiap memiliki profil rasa, sifat fisikokimia, dan pertimbangan keselamatan yang berbeda.

3.4.2 Alternatif Pemanis untuk Populasi Khusus

Dalam pengembangan formulasi bebas gula untuk pasien dengan diabetes atau mereka yang membatasi asupan gula, alternatif pemanis non-kalorik seperti sorbitol, aspartam, dan sakarin menjadi pilihan utama (Attebeck et al., 2022). Sorbitol, misalnya, adalah *sugar alcohol* yang memiliki manfaat potensial sebagai *humectant* sambil memberikan rasa manis yang mirip dengan gula tanpa kalori yang berlebihan. Namun, sorbitol dapat memiliki efek laksatif pada dosis tinggi, sehingga konsentrasi harus dipertimbangkan dengan hati-hati.

Penelitian telah menunjukkan bahwa formulation dengan pemanis alternatif dapat dikembangkan dengan sifat-sifat yang memuaskan dan dosis akurasi yang baik dalam aplikasi pediatrik.

3.4.3 Agen Perisa Alami dan Sintetis

Agen penyedap (*flavoring agents*) dapat diperoleh dari sumber alami atau sintetis. Flavoring alami, seperti ekstrak peppermint, ekstrak jeruk, dan ekstrak buah berry, lebih disukai oleh banyak konsumen dan dianggap lebih aman dibandingkan dengan flavoring sintetis. Namun, flavoring alami dapat memiliki sifat fisikokimia yang kompleks dan dapat berinteraksi dengan bahan-bahan lain dalam formulasi (Cunha et al., 2025).

Interaksi antara flavoring dan bahan tambahan lainnya, seperti pengawet dan solubilizer, dapat mempengaruhi stabilitas dan efikasi formulasi. Misalnya, beberapa agen pengawet dapat meningkatkan ekstraksi flavoring dari kemasan, menyebabkan leaching *semi-volatile additives* yang dapat mengkontaminasi produk.

3.4.4 Pertimbangan Rasa dalam Formulasi Kombinasi

Dalam formulasi yang mengandung beberapa bahan aktif atau kombinasi obat, tantangan penyedapan menjadi lebih kompleks. Beberapa bahan aktif mungkin memiliki rasa yang kuat atau tidak menyenangkan yang sulit ditutup sepenuhnya dengan agen penyedap (Almurisi et al., 2020). Strategi inovatif, seperti enkapsulasi bahan aktif dalam beads dan penyebaran pada formulasi jelly instan, telah menunjukkan potensi dalam mengatasi masalah

rasa tanpa memerlukan agen penyedap atau pemanis dalam jumlah besar.

3.5 Agen Solubilisasi dan *Co-solvent*

3.5.1 Tantangan Kelarutan Bahan Aktif

Banyak bahan aktif farmasi memiliki kelarutan air yang rendah, yang secara signifikan membatasi bioavailabilitas dan efikasi mereka (Krechetov et al., 2023). Agen solubilisasi atau *solubilizers* dan *co-solvents* adalah bahan tambahan penting yang meningkatkan kelarutan bahan aktif yang tidak larut air dalam formulasi cair, memungkinkan pengembangan sediaan *liquid* yang stabil dan efektif untuk bahan aktif yang menantang.

Agen solubilisasi umum termasuk *polysorbates* (*Tween 80*, *Tween 20*), *poloxamers* (*Pluronic*s), *cyclodextrins*, *polyethylene glycol* (*PEG*), dan propilena glikol. *Co-solvent* seperti etanol dan dimethyl sulfoxide (*DMSO*) juga digunakan untuk meningkatkan kelarutan.

3.5.2 Mekanisme Solubilisasi Surfaktan

Polysorbates dan *poloxamers* adalah surfaktan amphifilik yang membentuk misel dalam larutan, menciptakan lingkungan hidrofob di dalam inti misel di mana bahan aktif hidrofobik dapat disolubilisasi (Bodratti & Alexandridis, 2018). Mekanisme ini dikenal sebagai *micellar solubilization*. Konsentrasi misel kritis (*Critical Micelle Concentration, CMC*) adalah konsentrasi minimum surfaktan di mana misel mulai terbentuk; meningkatkan

konsentrasi surfaktan di atas CMC secara signifikan meningkatkan kapasitas solubilisasi untuk bahan aktif hidrófob (Ramadhan et al., 2022).

Formulasi poloxamer, khususnya, menawarkan perilaku fase yang kaya, dengan kemampuan membentuk struktur yang bervariasi termasuk misel, hidrogel, dan kristal cair liotropik, menjadikannya tool yang kuat dalam formulasi sistem penghantaran obat.

3.5.3 Siklodekstrin dan Komplasi Obat

Siklodekstrin, oligosakarida membentuk cincin yang diproduksi melalui degradasi enzimatis pati, menunjukkan kemampuan luar biasa untuk membentuk kompleks dengan molekul obat dan meningkatkan sifat fisikokimia mereka tanpa modifikasi molekuler (Saokham et al., 2018). Siklodekstrin alami memiliki kecenderungan untuk berapresiasi sendiri dan membentuk agregat dalam media air, yang dapat membatasi kelarutan mereka. Namun, melalui pembentukan derivatif, dimungkinkan untuk meningkatkan kelarutan dan kapasitas komplasi mereka.

Pembentukan kompleks air-larut obat-siklodekstrin dapat meningkatkan permeasi obat melalui membran biologis, tetapi jumlah siklodekstrin yang ditambahkan ke formulasi farmasi harus dioptimalkan untuk memaksimalkan permeasi obat (Saokham et al., 2018).

3.5.4 Pertimbangan Kompatibilitas Co-solvent

Penggunaan co-solvents seperti *polyethylene glycol* (PEG) dan propilena glikol dalam sediaan *liquid* memerlukan pertimbangan hati-hati terhadap kompatibilitas dengan bahan aktif dan bahan

tambahan lainnya (Operto et al., 2023). Penelitian menunjukkan bahwa pH dan konsentrasi PEG secara signifikan mempengaruhi kelarutan bahan aktif yang sulit larut. Formulasi yang mengandung bahan aktif (3-5 mg/mL), pH=3, PEG 400 (15-27% v/v), dan HPMC (0.25-0.5% w/v) telah menunjukkan stabilitas fisikokimia dan mikrobiologis yang baik selama 180 hari pada suhu 4°C dan 25°C.

3.6 Latihan Soal

1. Jelaskan perbedaan antara *excipient* dengan bahan aktif dalam sediaan *liquid*. Mengapa pemilihan bahan tambahan yang tepat sangat penting untuk keamanan dan efikasi pasien?
2. Diskusikan tantangan yang dihadapi pengawet dalam formulasi *liquid* yang mengandung siklodekstrin. Bagaimana cara mengatasi inaktivasi pengawet dalam situasi ini?
3. Bandingkan penggunaan agen pengental sintetis (seperti HPMC) dengan agen pengental alami (seperti gum tragacanth). Sebutkan keuntungan dan kerugian masing-masing.
4. Jelaskan mekanisme solubilisasi misellar dan bagaimana surfaktan seperti polysorbate 80 meningkatkan kelarutan bahan aktif hidrofobik.
5. Dalam mengembangkan sediaan *liquid* untuk pasien pediatrik, bahan tambahan mana yang harus dihindari atau diminimalkan? Berikan alasan untuk pilihan Anda.

Bab 4: Larutan (*Solution*)

Farmasi

4.1 Definisi dan Klasifikasi Larutan Farmasi

4.1.1 Pengertian Larutan dan Karakteristik Umum

Larutan farmasi atau *pharmaceutical solution* merupakan bentuk sediaan cair yang homogen dalam arti bahwa zat aktif (obat) benar-benar terdispersi secara molecular dalam pelarut (solvent), biasanya air atau campuran pelarut organik (Operto et al., 2023). Larutan berbeda dengan suspensi atau emulsi dalam hal bahwa bahan aktif larut sepenuhnya dalam medium pembawa, menghasilkan produk yang jernih dan transparan tanpa partikel yang terlihat dengan mikroskop optik (Sombi et al., 2022). Karakteristik utama larutan farmasi mencakup stabilitas fisika dan kimia yang superior, kemudahan administrasi karena bentuk likuid, *bioavailability* yang umumnya lebih tinggi dibandingkan dengan bentuk padat karena bahan aktif sudah terlarut, dan fleksibilitas dalam hal penyesuaian dosis, terutama penting untuk formulasi pediatrik dan geriatrik (Operto et al., 2023).

4.1.2 Klasifikasi Berdasarkan Komposisi dan Rute Administrasi

Larutan farmasi dapat diklasifikasikan berdasarkan berbagai kriteria, termasuk komposisi (larutan *aqueous* versus larutan *organic*), rute administrasi (oral, parenteral, topical, intranasal,

ophthalmic), dan peran komponen aktif (Vlad et al., 2025). Larutan aqueous yang paling umum meliputi sirup, elixir, dan tincture, sementara larutan organic atau semi-organic yang sering digunakan mencakup *self-nanoemulsifying drug delivery systems* (SNEDDS) dan nanoemulsions untuk meningkatkan solubility obat-obatan dengan kelarutan air yang rendah (Abbas, 2022). Larutan parenteral dirancang untuk administrasi intravena, intramuscular, atau subcutaneous dan harus memenuhi standar sterilitas yang ketat, isotonisitas, dan pH yang sesuai (Al-Remawi et al., 2023). Larutan topical, intranasal, dan ophthalmic memiliki persyaratan khusus terkait dengan osmolarity, pH, dan kompatibilitas dengan jaringan lokal (Al-Shaibani et al., 2023).

4.1.3 Perbedaan antara Larutan dan Bentuk Sediaan Cair Lainnya

Penting untuk membedakan larutan dari bentuk sediaan cair lain seperti suspensi, emulsi, dan dispersions (Sombi et al., 2022). Dalam larutan, bahan aktif atau zat terlarut berada dalam bentuk ion atau molecular individual yang tersebar merata dalam solvent, sedangkan dalam suspensi, partikel solid terdispersi tetapi tidak larut dan pada akhirnya akan mengendap (Binson et al., 2019). Emulsi terdiri dari dua fase likuid yang tidak bercampur (misalnya minyak dalam air atau air dalam minyak) yang distabilkan oleh emulsifier, sedangkan larutan adalah sistem monofase yang sejati (Vlad et al., 2025). Nanoemulsions dan SNEDDS merepresentasikan kategori intermedier di mana molecular atau nano-sized particles terbentuk dari bahan aktif yang hanya sedikit larut dalam medium pembawa,

namun partikel-partikel tersebut cukup kecil sehingga tetap terdispersi secara stabil (Abbas, 2022).

4.1.4 Keuntungan dan Keterbatasan Larutan Farmasi

Keuntungan utama larutan farmasi adalah *bioavailability* yang tinggi karena bahan aktif sudah terlarut dan siap untuk penyerapan, kemudahan penerimaan oleh pasien khususnya untuk pasien pediatrik dan geriatrik yang kesulitan menelan, fleksibilitas dalam penyesuaian dosis, dan kemudahan produksi dalam skala industri (Operto et al., 2023). Namun demikian, larutan farmasi juga memiliki keterbatasan penting, termasuk stabilitas kimia yang seringkali lebih rendah dibandingkan bentuk padat karena bahan aktif ada dalam keadaan tersolubilized yang lebih reaktif, kerentanan terhadap degradasi microbiological jika tidak ada preservatives yang memadai, dan density energy yang lebih rendah dibandingkan dengan bentuk padat sehingga memerlukan volume penyimpanan dan transportasi yang lebih besar (Sombi et al., 2022).

4.2 Komponen dan Bahan Tambahan Larutan

4.2.1 Pelarut (Solvents) dan Sistem Pelarut

Pemilihan pelarut merupakan aspek kritis dalam formulasi larutan farmasi karena harus mempertimbangkan kelarutan bahan aktif, stabilitas produk, kompatibilitas dengan jaringan target, dan regulasi (Vlad et al., 2025). Air adalah pelarut pilihan utama karena safety, ekonomi, dan ketersediaan, namun banyak bahan aktif farmasi memiliki kelarutan air yang terbatas (Al-Remawi et al.,

2023). Pelarut organik seperti ethanol, *propylene glycol* (PEG), dan *glycerin* sering digunakan baik sebagai pelarut utama maupun *co-solvent* untuk meningkatkan kelarutan bahan aktif yang *hydrophobic* (Operto et al., 2023). Sistem pelarut terstruktur seperti *self-nanoemulsifying systems* yang terdiri dari *oil*, *surfactant*, dan *co-surfactant* telah dikembangkan untuk meningkatkan kelarutan dan absorption dari obat-obatan dengan kelarutan air yang sangat rendah (Abbas, 2022). Kombinasi optimal dari komponen pelarut harus ditentukan melalui phase solubility studies dan *phase diagram construction* (Al-Shaibani et al., 2023).

4.2.2 Bahan Tambahan untuk Meningkatkan Kelarutan dan Stabilitas

Bahan tambahan (*excipients*) digunakan untuk meningkatkan kelarutan bahan aktif, meningkatkan stabilitas kimia dan fisika, dan memastikan kualitas sediaan yang konsisten (Sombi et al., 2022). *Surfactants* seperti *Tween 80*, *Span 60*, dan *polysorbate compounds* memfasilitasi *solubilization* dari substansi *hydrophobic* melalui pembentukan *micelles* atau *interfacial interactions* (Vlad et al., 2025). *Sweetening agents* seperti *sucrose*, *sorbitol*, atau *artificial sweeteners* ditambahkan untuk meningkatkan *palatability*, terutama dalam formulasi oral untuk pasien pediatrik (Operto et al., 2023). *Buffering agents* seperti *citric acid*, *sodium citrate*, dan *phosphate buffers* dijaga dalam jumlah optimal untuk mempertahankan pH yang sesuai untuk stabilitas obat dan kenyamanan pasien (Sombi et al., 2022).

4.2.3 Pengawet dan Antioxidants

Preservatives merupakan komponen esensial dalam sebagian besar larutan farmasi *aqueous* untuk mencegah pertumbuhan *microorganism* dan *contamination* (Binson et al., 2019). *Preservatives* umum mencakup *benzoic acid*, *sodium benzoate*, *methyl paraben*, *propyl paraben*, dan *sodium sulfite*, dengan pemilihan tergantung pada spektrum *antimicrobial* yang diperlukan, stabilitas dalam sistem khusus, dan kompatibilitas dengan bahan aktif (Chappe et al., 2015). Namun, tren terkini menunjukkan preferensi untuk formulasi *preservative-free*, khususnya untuk aplikasi parenteral dan untuk pasien dengan sensitivitas terhadap *preservatives* tertentu (Binson et al., 2019). *Antioxidants* seperti *sodium metabisulfite*, *sodium bisulfite*, dan *ascorbic acid* ditambahkan untuk mencegah oksidasi bahan aktif dan *prevent discoloration* atau *degradation* produk (Vlad et al., 2025).

4.2.4 Tonicity Agents dan Komponen Khusus Lainnya

Untuk larutan yang akan diadministrasikan secara parenteral atau *ophthalmic*, *tonicity agents* sangat penting untuk memastikan osmolarity yang sesuai dan mencegah hemolysis atau plasmolysis dari sel-sel lokal (Al-Remawi et al., 2023). *Common tonicity agents* mencakup *sodium chloride*, *dextrose*, dan *glycerin* yang ditambahkan dalam jumlah yang dihitung untuk mencapai *isotonicity* dengan cairan tubuh (sekitar 0.9% NaCl *equivalent*) (Al-Shaibani et al., 2023). *Chelating agents* seperti EDTA (*ethylenediaminetetraacetic acid*) dapat ditambahkan untuk mencegah *metal-catalyzed oxidation* dari bahan aktif dan

excipients (Vlad et al., 2025). Untuk larutan yang mengandung minyak atau lipid, *emulsifiers* dan *stabilizers* khusus diperlukan untuk mempertahankan dispersi uniform dan mencegah phase separation selama penyimpanan (Abbas, 2022).

4.3 Metode Persiapan Larutan Farmasi

4.3.1 Metode Dissolving dan Solubilization

Metode persiapan larutan yang paling sederhana adalah *direct dissolving*, di mana bahan aktif dilarutkan langsung dalam pelarut yang sesuai dengan pengadukan yang memadai untuk memastikan dispersi uniform dan pencapaian *equilibrium* (Sombi et al., 2022). Namun, untuk bahan-bahan dengan kelarutan terbatas, solubilization techniques yang lebih sophisticated diperlukan (Operto et al., 2023). Polar aprotic solvents seperti DMSO atau N,N-dimethylformamide dapat membantu solubilization, meskipun dengan pertimbangan regulatory dan safety yang ketat (Al-Remawi et al., 2023). Complexation dengan cyclodextrins, polymeric micelles, atau lipid-based carriers merupakan strategi advanced untuk meningkatkan solubility bahan aktif yang hydrophobic (Al-Shaibani et al., 2023). Heating dengan kontrol temperature yang hati-hati dapat memfasilitasi dissolution, tetapi harus dilakukan dengan monitoring untuk mencegah thermal degradation dari bahan aktif atau pelarut volatil (Vlad et al., 2025).

4.3.2 Preparasi Larutan Nanoemulsi dan SNEDDS

Self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) disiapkan dengan mencampurkan drug, oil, surfactant, dan co-surfactant dalam ratio yang optimal, seperti yang ditentukan dari pseudo-ternary phase diagrams (Abbas, 2022). Komponen-komponen ini secara spontan self-emulsify ketika didispersi dalam aqueous media, membentuk nanoemulsion dengan droplet size yang secara tipikal berkisar antara 20-200 nm (Al-Shaibani et al., 2023). Untuk nanoemulsions, high-energy methods seperti sonication atau homogenization seringkali diperlukan untuk mencapai droplet size yang diinginkan dan stability yang optimal (Vlad et al., 2025). Optimization menggunakan design of experiments dan response surface methodology memungkinkan identifikasi komposisi dan kondisi preparasi yang menghasilkan karakteristik fisikochemical yang paling desirable (Al-Remawi et al., 2023).

4.3.3 Sterilisasi dan Aseptic Processing

Untuk larutan yang akan diadministrasikan parenteral, sterilisasi merupakan step kritis untuk memastikan keamanan (Al-Shaibani et al., 2023). Larutan dapat disterilisasi melalui beberapa metode, termasuk autoclaving (steam sterilization), membrane filtration untuk thermolabile drugs, atau aseptic processing di mana preparasi dilakukan dalam kondisi aseptic tanpa heat treatment (Al-Remawi et al., 2023). Membrane filtration dengan 0.22 μm filters adalah metode pilihan untuk drug solutions yang tidak tahan heat, memastikan removal dari bacteria dan fungi sambil mempertahankan integritas bahan aktif (Sombi et al., 2022).

Terminal sterilization dengan heat merupakan metode yang lebih robust tetapi memerlukan stabilitas termal yang memadai dari semua komponen (Operto et al., 2023).

4.3.4 Pengemasan dan Penyimpanan Awal

Pengemasan yang sesuai adalah kritis untuk menjaga kualitas larutan selama penyimpanan (Binson et al., 2019). Larutan parenteral harus dikemas dalam sterile, non-pyrogenic containers seperti ampules atau vials yang terbuat dari borosilicate glass atau sterilized plastic (Chappe et al., 2015). Untuk larutan oral dan topical, packaging materials harus dipilih untuk minimalisir interaction dengan drug dan excipients, melindungi dari light exposure jika sensitivity terhadap photo-degradation ada, dan *provide appropriate protection* terhadap microbial contamination (Saeki et al., 2023). Dalam banyak kasus, brown atau amber glass bottles dipilih untuk larutan yang light-sensitive, sementara plastic bottles digunakan untuk beberapa formulasi pediatrik karena portability dan safety (Sombi et al., 2022).

4.4 Karakterisasi dan Evaluasi Larutan

4.4.1 Parameter Fisikochemical

Larutan harus dievaluasi untuk sejumlah parameter fisikochemical untuk memastikan kualitas dan konsistensi (Vlad et al., 2025). Appearance atau visual inspection diperlukan untuk memonitor clarity, color, dan presence atau absence dari particulates atau precipitate (Sombi et al., 2022). pH harus diukur menggunakan

pH meter yang dikalibrasi dengan menggunakan buffer standards, dengan target pH berbeda-beda tergantung pada intended use dan stability requirements dari bahan aktif (Operto et al., 2023). Osmolarity atau osmolality merupakan parameter kritis untuk larutan parenteral dan ophthalmic untuk memastikan isotonicity dan mencegah hemolysis atau tissue damage (Al-Remawi et al., 2023). Viscosity measurement menggunakan viscometers yang sesuai memberikan informasi tentang flow properties dan dapat menjadi indikator dari microbial growth atau physical instability (Al-Shaibani et al., 2023).

4.4.2 Metode Analitik untuk Assay dan Impurity Testing

High-performance *liquid* chromatography (HPLC) merupakan metode primary untuk quantitation bahan aktif dalam larutan farmasi (Saeki et al., 2023). Metode HPLC harus dikembangkan untuk menjadi stability-indicating, artinya capable dari memisahkan dan mengukur bahan aktif dari potential degradation products dan impurities (Chappe et al., 2015). Spectrophotometric methods menggunakan UV-visible spectroscopy dapat digunakan sebagai metode alternatif untuk molecules yang memiliki chromophoric properties yang sesuai (Vlad et al., 2025). Testing untuk impurities termasuk organic impurities (bahan kimia related compounds), inorganic impurities (residual metals, salts), dan residual solvents harus dilakukan sesuai dengan pharmacopeial standards dan regulatory guidance (Sombi et al., 2022).

4.4.3 Particle Size dan Polydispersity Index untuk Nanoemulsions

Untuk nanoemulsion dan larutan colloidal lainnya, particle size distribution harus dikarakterisasi menggunakan techniques seperti dynamic light scattering (DLS) atau laser diffraction (Al-Shaibani et al., 2023). Polydispersity index (PDI) merupakan measure dari uniformity particle size distribution, dengan nilai 0.0-0.3 menunjukkan uniform distribution dan values >0.5 mengindikasikan broad size distribution (Vlad et al., 2025). Particle size dan PDI mempengaruhi rate of drug absorption, stability, dan efficacy dari formulasi (Al-Remawi et al., 2023). Zeta potential measurement memberikan informasi tentang surface charge particles dan their electrostatic stability dalam medium (Abbas, 2022).

4.4.4 Content Uniformity dan Bioavailability Studies

Content uniformity testing memastikan bahwa setiap unit dose atau aliquot dari larutan mengandung amount yang tepat dari bahan aktif, dengan acceptable limits biasanya 85-115% dari labeled amount (Operto et al., 2023). Dissolution atau drug release studies dapat dilakukan untuk karakterisasi rate of drug availability dari formulations yang mengandung lipid carriers atau complexes (Al-Shaibani et al., 2023). Bioavailability studies dalam animal models atau humans memberikan data tentang actual absorption dan systemic availability dari drug dari formulasi, membandingkan dengan reference standard atau alternative formulations (Sombi et al., 2022).

4.5 Stabilitas dan Penyimpanan Larutan Farmasi

4.5.1 Stability Testing dan Accelerated Studies

Stability testing merupakan essential component dari pharmaceutical development untuk memastikan bahwa produk tetap safe dan effective selama intended shelf life (Saeki et al., 2023). Accelerated stability testing dilakukan pada elevated temperatures (biasanya 40°C dan 75% relative humidity) dan time intervals yang shortened untuk memprediksi long-term stability dalam accelerated timeframe (Chappe et al., 2015). Intermediate conditions (25°C dan 60% humidity) juga dievaluasi untuk provide additional data, sementara long-term storage conditions (5°C atau 25°C dan appropriate humidity) provide actual stability data (Sombi et al., 2022). Parameters yang dimonitor dalam stability studies mencakup appearance, pH, viscosity, assay (HPLC atau alternative methods), dan impurity levels (Vlad et al., 2025).

4.5.2 Prediction of Shelf Life dan Beyond-Use Dating

Data dari accelerated stability studies dapat dianalisis menggunakan Arrhenius equation atau model-model linear lainnya untuk memprediksi shelf life pada recommended storage conditions (Operto et al., 2023). For products requiring long-term validation, actual long-term data dimulai saat development dan terus dimonitor post-approval untuk confirm shelf life estimates (Al-Remawi et al., 2023). For extemporaneously compounded formulations di hospital atau pharmacy settings, beyond-use dates

(BUD) harus ditetapkan berdasarkan available stability data atau default BUD yang ditetapkan oleh regulatory authorities (Binson et al., 2019). BUD untuk sterile solutions yang disimpan pada refrigeration biasanya 14 hari, sementara untuk non-sterile solutions dapat sampai 30-90 hari tergantung pada preservation system dan storage conditions (Sombi et al., 2022).

4.5.3 Storage Conditions dan Packaging Requirements

Larutan harus disimpan dalam kondisi yang specified pada produk labeling, biasanya berupa temperature range dan humidity limits (Saeki et al., 2023). Protected from light storage diperlukan untuk formulations yang sensitif terhadap photodegradation, dengan pencapaian melalui packaging dalam brown atau amber glass bottles atau dalam cardboard boxes yang light-protective (Chappe et al., 2015). Untuk larutan yang mengandung volatile components atau yang prone terhadap evaporation, tight containers dengan properly sealed caps sangat penting (Vlad et al., 2025). Cold chain maintenance selama distribution dan storage merupakan kritis untuk beberapa larutan yang memerlukan refrigerated storage (Sombi et al., 2022).

4.5.4 Monitoring dan Quality Control Program

Program *quality control* yang *ongoing* harus diimplementasikan untuk manufactured batches untuk memastikan consistency dan compliance dengan specification (Operto et al., 2023). Periodic sampling dan testing dari products dalam stability storage dilakukan pada intervals yang ditetapkan (misalnya 1, 3, 6, 12 bulan) untuk memonitor degradation trends dan provide evidence

dari stability (Al-Remawi et al., 2023). Microbiological testing, termasuk sterility testing untuk larutan parenteral dan viable aerobic microbial count untuk non-sterile solutions, harus dilakukan sesuai dengan pharmacopeial standards (Al-Shaibani et al., 2023). Environmental monitoring dari manufacturing areas dan automated data logging dari storage temperature dan humidity conditions provide additional assurance terhadap product quality maintenance (Saeki et al., 2023).

4.6 Latihan Soal

1. Jelaskan perbedaan antara larutan farmasi, suspensi, dan emulsi dalam hal struktur fisik, karakteristik fisikochemical, dan bioavailability. Bagaimana perbedaan-perbedaan ini mempengaruhi pemilihan bentuk sediaan untuk obat-obatan tertentu?
2. Diskusikan tantangan yang dihadapi dalam memformulasikan larutan farmasi untuk obat-obatan dengan kelarutan air yang rendah (BCS *class II drugs*). Apa saja strategi yang dapat digunakan untuk meningkatkan solubility dan absorption, dan apa kelebihan dan kekurangan masing-masing strategi?
3. Jelaskan metode persiapan *self-nanoemulsifying drug delivery systems* (SNEDDS) dan *explain* bagaimana *pseudo-ternary phase diagrams* digunakan untuk *optimize* komposisi formulasi. Apa kriteria kualitas yang penting untuk characterize SNEDDS

dan bagaimana parameter-parameter ini mempengaruhi performance farmasi?

4. Diskusikan pentingnya berbagai komponen tambahan (*excipients*) dalam formulasi larutan farmasi. Jelaskan peran dan pemilihan dari *solvents*, *buffers*, *preservatives*, *tonicity agents*, dan komponen khusus lainnya dalam memastikan stabilitas, *safety*, dan *efficacy* dari produk akhir.
5. Jelaskan protokol *stability testing* untuk larutan farmasi, termasuk kondisi *storage* yang dievaluasi, parameters yang dimonitor, dan bagaimana data dari *accelerated stability studies* dapat digunakan untuk memprediksi *shelf life* dan menetapkan *beyond-use dates* untuk formulasi *extemporaneous*.

Bab 5: Suspensi Farmasi

5.1 Definisi dan Karakteristik Suspensi Farmasi

5.1.1 Definisi dan Klasifikasi Suspensi

Suspensi farmasi didefinisikan sebagai sistem dispersi heterogen (*heterogeneous dispersion system*) di mana partikel-partikel padat bahan obat didispersikan dalam medium cair, biasanya air atau campuran air dengan pelarut organik (Nacra et al., 2025). Partikel-partikel padat dalam suspensi tidak larut sepenuhnya dalam medium cair, melainkan tersuspensi (tersangkut) di dalamnya karena penambahan agen-agen suspending yang meningkatkan viskositas medium (Widiyastuti et al., 2024). Suspensi farmasi dapat diklasifikasikan berdasarkan beberapa kriteria: berdasarkan fase cair yang digunakan, suspensi dapat berupa suspensi aqueous (berbasis air) atau oleaginous (berbasis minyak); berdasarkan ukuran partikel, dapat berupa suspensi biasa (*coarse suspension*) dengan ukuran partikel 10-100 μm atau nanosuspensi dengan ukuran partikel kurang dari 1000 nm (Goel et al., 2019). Berdasarkan bentuk fisik, suspensi dapat berupa suspensi oral *liquid* (*liquid suspension*) atau suspensi kering (*dry suspension*) yang perlu direkonstitusi dengan air atau pelarut lain sebelum digunakan (Saha, 2024).

5.1.2 Sifat-Sifat Fisik dan Kimia Suspensi

Suspensi farmasi memiliki beberapa sifat karakteristik yang membedakannya dari sistem dispersi lainnya seperti larutan dan

emulsi (Nacra et al., 2025). Suspensi menunjukkan opacity atau kekeruhan (*turbidity*) karena kehadiran partikel-partikel padat yang tersuspensi, sedangkan larutan bersifat transparan (Danaei et al., 2018). Viskositas suspensi lebih tinggi dibandingkan medium cair murni karena adanya partikel-partikel yang meningkatkan resistensi aliran (Widiyastuti et al., 2024). *Sedimentation* atau pengendapan partikel dapat terjadi dari waktu ke waktu jika sistem tidak stabil, menghasilkan cake atau layer padat di dasar wadah yang harus dapat didispersikan kembali dengan pengocokan ringan (*redispersibility*) (Alfagih et al., 2023). Stabilitas fisik dan kimiawi suspensi tergantung pada berbagai faktor termasuk ukuran partikel, distribusi ukuran (*particle size distribution*), zeta potential, pH medium, dan adanya agen-agen stabilizer (Danaei et al., 2018).

5.1.3 Parameter Penting: Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas

Ukuran partikel rata-rata dan distribusi ukuran partikel merupakan parameter kritis yang menentukan sifat-sifat farmakokinetik dan biofarmasi dari suspensi farmasi (Danaei et al., 2018). *Polydispersity Index* (PDI) adalah ukuran matematika dari keragaman distribusi ukuran partikel dalam suspensi, dengan nilai PDI berkisar dari 0 (monodispersi sempurna) hingga 1 (polidispersi tinggi) (Danaei et al., 2018). Suspensi dengan PDI rendah menunjukkan distribusi ukuran partikel yang lebih seragam, yang menghasilkan perilaku farmakokinetik yang lebih konsisten dan predictable (Danaei et al., 2018). Suspensi dengan PDI tinggi atau broad size distribution dapat menunjukkan settling yang cepat

karena partikel-partikel besar mengendap lebih cepat daripada partikel-partikel kecil (Widiyastuti et al., 2024).

5.1.4 Keuntungan dan Keterbatasan Bentuk Suspensi

Bentuk farmasi suspensi menawarkan beberapa keuntungan dibandingkan bentuk dosage lainnya (Saha, 2024). Untuk obat-obat dengan solubilitas aqueous yang rendah, suspensi memungkinkan pemberian oral dalam bentuk *liquid* yang mudah diminum, terutama penting untuk pasien pediatri yang kesulitan menelan tablet (Saha, 2024). Suspensi memungkinkan fleksibilitas dalam dosis (*flexible dosing*) karena dapat dengan mudah diadaptasi dengan mengubah volume yang diberikan (Alfagih et al., 2023). Namun, suspensi juga memiliki beberapa keterbatasan, termasuk risiko sedimentation dan caking jika stabilitas tidak terjaga, perlu untuk pengocokan sebelum setiap penggunaan, dan potensi rasa yang tidak menyenangkan dari partikel-partikel padat (Lin et al., 2021).

5.2 Komponen-Komponen Suspensi Farmasi

5.2.1 Bahan Obat dan Media Fase Cair

Bahan obat dalam suspensi farmasi harus berupa zat-zat yang praktis tidak larut atau sukar larut dalam medium yang digunakan, biasanya air atau campuran aqueous (Nacra et al., 2025). Obat-obat yang biasanya diformulasikan sebagai suspensi termasuk antibiotik seperti amoxicillin dan cefixime, analgesik seperti paracetamol dan ibuprofen, serta obat-obat lain dengan polaritas hidrofobik tinggi (Widiyastuti et al., 2024). Medium fase cair dalam suspensi

biasanya berupa air murni atau air yang telah ditambahkan elektrolit dan buffer untuk mempertahankan pH optimum (Nacra et al., 2025). Dalam beberapa kasus, pelarut organik seperti glycerin atau propylene glycol ditambahkan ke dalam medium aqueous untuk meningkatkan stabilitas obat, meningkatkan rasa, atau mengubah sifat reologi suspensi (Lin et al., 2021).

5.2.2 Agen-Agen Suspending dan Pengental (Suspending Agents)

Agen-agen suspending adalah zat-zat yang ditambahkan ke dalam suspensi untuk meningkatkan viskositas medium cair dan memperlambat kecepatan sedimentation partikel-partikel obat (Nacra et al., 2025). Polimer alami seperti *Sodium Carboxymethyl Cellulose* (Na CMC) dan *Xanthan gum* adalah agen-agen suspending yang sering digunakan, diketahui memberikan viscosity yang optimum dan tidak meningkatkan osmolarity medium secara signifikan (Nacra et al., 2025). Konsentrasi optimal dari agen-agen suspending perlu ditentukan melalui formulasi dan pengujian, karena konsentrasi yang terlalu tinggi dapat menghasilkan konsistensi yang terlalu kental dan sulit untuk ditelan (Widiyastuti et al., 2024). *Pulvis Gummi Arabici* (PGA) adalah agen suspending tradisional yang masih sering digunakan, meskipun viskositas yang dihasilkan umumnya lebih tinggi dibandingkan dengan agen-agen modern seperti *Xanthan gum* (Widiyastuti et al., 2024).

5.2.3 Pengawet dan Bahan Tambahan Lainnya

Pengawet (*preservatives*) ditambahkan ke dalam suspensi farmasi untuk menghambat pertumbuhan mikroorganisme dan

memperpanjang masa simpan produk (Zulfiqar et al., 2025). Pengawet yang sering digunakan dalam suspensi termasuk natrium benzoate, methyl paraben, dan propyl paraben (Lin et al., 2021). Pemanis (*sweeteners*) seperti sucralose ditambahkan untuk meningkatkan palatability suspensi, khususnya suspensi yang dimaksudkan untuk pasien pediatri (Saha, 2024). *Flavoring agents* (pemberi aroma) ditambahkan untuk menutupi rasa yang tidak menyenangkan dari obat, dengan pilihan rasa buah seperti strawberry atau vanilla sering digunakan (Nacra et al., 2025). Stabilizer seperti edetic acid (EDTA) dapat ditambahkan untuk mencegah degradasi obat yang dipicu oleh logam trace (Zulfiqar et al., 2025).

5.2.4 Agen Humektan dan Penyesuai pH

Agen humektan (*humectants*) seperti glycerin dan sorbitol ditambahkan ke dalam suspensi untuk mempertahankan kelembaban dan mencegah penguapan air dari suspensi selama penyimpanan (Nacra et al., 2025). Penyesuai pH seperti citric acid dan sodium citrate ditambahkan untuk mempertahankan pH suspensi dalam rentang yang optimal, biasanya antara 3.4-4.6 untuk suspensi oral (Lin et al., 2021). pH yang tepat penting tidak hanya untuk palatability dan stabilitas obat, tetapi juga untuk memastikan osmolarity yang sesuai dan meminimalkan iritasi pada jaringan mukosa (Alfagih et al., 2023).

5.3 Metode Pembuatan Suspensi

5.3.1 Metode Pengadukan Sederhana (*Simple Stirring*)

Metode pengadukan sederhana adalah metode yang paling dasar untuk membuat suspensi farmasi, di mana bahan obat padat dicampur langsung dengan agen-agen suspending dan medium cair (Nacra et al., 2025). Dalam metode ini, bahan-bahan dicampurkan dalam urutan yang tepat: pertama medium cair disiapkan, kemudian agen-agen suspending ditambahkan dan diaduk hingga terdispersi sempurna, baru kemudian bahan obat padat ditambahkan dengan pengadukan kontinyu (Saha, 2024). Keuntungan dari metode ini adalah kesederhanaan dan biaya yang rendah, tetapi kelemahannya adalah bahwa ukuran partikel obat tergantung pada ukuran partikel awal dari bahan padat dan tidak dapat dikontrol secara presisi (Nacra et al., 2025).

5.3.2 Metode Redispersible Tablets (*Tablets for Suspension*)

Metode alternatif untuk pembuatan suspensi adalah melalui tablet yang dapat terdispersi di air (*tablets for suspension*) yang kemudian direkonstitusi pada saat digunakan (Saha, 2024). Tablet jenis ini mengandung bahan obat padat, agen-agen suspending, dan berbagai excipient lainnya yang diformulasikan sebagai tablet padat compact (Saha, 2024). Pada saat digunakan, tablet tersebut ditambahkan ke dalam jumlah air yang telah ditentukan dan dikocok untuk membentuk suspensi homogen yang siap diminum (Saha, 2024). Keuntungan dari metode ini adalah stabilitas yang lebih baik selama penyimpanan karena obat berada dalam bentuk padat (bukan

liquid), sehingga meminimalkan risiko degradasi dan pertumbuhan mikroorganisme (Mitrevska et al., 2025).

5.3.3 Metode Media Milling untuk Nanosuspensi

Untuk membuat nanosuspensi dengan ukuran partikel yang sangat kecil (kurang dari 1000 nm), metode *media milling* atau *high-pressure homogenization* digunakan (Goel et al., 2019). Dalam metode ini, bahan obat padat dikecilkan ukurannya melalui penggilingan dengan media yang keras (ceramic atau steel balls) dalam kehadiran agen-agen stabilizer dan medium cair (Goel et al., 2019). Metode ini menghasilkan nanosuspensi dengan ukuran partikel yang sangat terkontrol dan PDI yang rendah, namun memerlukan peralatan khusus yang mahal dan expertise khusus (Goel et al., 2019).

5.3.4 Metode Presipitasi dan Solvent-Antisolvent

Metode presipitasi melibatkan pengendapan bahan obat dari larutan melalui penambahan antisolvent atau melalui perubahan pH atau temperature (Zulfiqar et al., 2025). Dalam metode solvent-antisolvent, bahan obat pertama-tama dilarutkan dalam solvent organik, kemudian solusi ini ditambahkan secara lambat ke dalam antisolvent aqueous di bawah kondisi controlled stirring (Zulfiqar et al., 2025). Metode ini menghasilkan partikel-partikel nano dengan kontrol ukuran yang baik, namun memerlukan removal lengkap dari solvent organik untuk keamanan farmasi (Zulfiqar et al., 2025).

5.4 Pengujian dan Karakterisasi Suspensi

5.4.1 Pengujian Penampilan Fisik dan Parameter Dasar

Pengujian penampilan fisik suspensi mencakup evaluasi terhadap warna, bau, dan rasa dari suspensi, serta pengamatan terhadap adanya partikel-partikel asing atau deposisi yang tidak diinginkan (Alfagih et al., 2023). Pengujian pH dilakukan menggunakan pH meter yang telah dikalibrasi, dengan target pH biasanya berkisar antara 3.4-4.6 untuk suspensi oral (Lin et al., 2021). Viskositas suspensi diukur menggunakan viscometer pada kecepatan geser tertentu, memberikan informasi tentang kemampuan suspensi untuk tetap tersuspensi dan potensi cakingnya (Nacra et al., 2025). *Sedimentation volume* diukur sebagai perbandingan volume endapan yang terbentuk dibandingkan dengan volume total suspensi setelah periode waktu tertentu, dengan nilai ideal adalah dekat ke 1 menunjukkan minimal settling (Alfagih et al., 2023).

5.4.2 Karakterisasi Ukuran Partikel dan Distribusi

Pengukuran ukuran partikel rata-rata dan distribusi ukuran dilakukan menggunakan teknik-teknik seperti *Dynamic Light Scattering* (DLS) atau *Laser Diffraction* (Danaei et al., 2018). *Dynamic Light Scattering* cocok untuk mengukur partikel dengan ukuran kurang dari 10 μm dan memberikan informasi tentang ukuran rata-rata dan PDI (Danaei et al., 2018). *Laser Diffraction* dapat mengukur partikel dengan rentang ukuran yang lebih luas (dari 0.1 μm hingga ratusan μm) dan memberikan

informasi tentang volume distribution (Danaei et al., 2018). Transmisi Electron Microscopy (TEM) dapat digunakan untuk visualisasi morfologi partikel dan konfirmasi ukuran partikel pada level nano (Zulfiqar et al., 2025).

5.4.3 Pengujian Zeta Potential dan Stabilitas Koloid

Zeta potential adalah muatan listrik yang dihasilkan pada permukaan partikel-partikel yang tersuspensi dan merupakan indikator penting dari stabilitas koloid suspensi (Danaei et al., 2018). Nilai zeta potential dengan magnitudo tinggi (positif atau negatif) menunjukkan stabilitas elektrostatik yang baik, sedangkan nilai yang dekat dengan nol menunjukkan risiko aggregation dan precipitation yang tinggi (Danaei et al., 2018). *Zeta potential* dapat diukur menggunakan *Zeta Potential Analyzer* berdasarkan prinsip *Electrophoretic Light Scattering* (Alfagih et al., 2023).

5.4.4 Pengujian Stabilitas Fisik dan Kimia

Pengujian stabilitas akselerasi dilakukan pada kondisi temperature tinggi (40°C) dan humidity tinggi (75% RH) untuk waktu tiga bulan, mengikuti ICH Q1A guideline (Mitrevska et al., 2025). Pengujian stabilitas jangka panjang dilakukan pada kondisi ambient temperature (25°C ± 2°C) dan humidity (60% ± 5% RH) (Lin et al., 2021). Pengujian thermal cycling melibatkan cycling produk antara temperature rendah (-20°C) dan temperature tinggi (+30°C) untuk mensimulasikan kondisi distribusi yang ekstrem (Mitrevska et al., 2025). Pengujian stabilitas kimia melibatkan pengukuran assay obat menggunakan HPLC atau metode

analitik lainnya pada time points spesifik selama penyimpanan (Lin et al., 2021).

5.5 Stabilitas dan Sistem Penyimpanan Suspensi

5.5.1 Mekanisme Ketidakstabilan Suspensi

Ketidakstabilan suspensi farmasi dapat terjadi melalui berbagai mekanisme, termasuk *sedimentation*, *caking*, *aggregation*, dan *coalescence* (Nacra et al., 2025). *Sedimentation* terjadi ketika partikel-partikel obat mengendap karena kekuatan gravitasi, menghasilkan layer padat di dasar wadah dan supernatant yang jernih di atasnya (Alfagih et al., 2023). *Caking* atau penggerindaan terjadi ketika endapan membentuk struktur padat yang sulit untuk didispersi kembali (Nacra et al., 2025). *Aggregation* adalah penggabungan partikel-partikel individual menjadi partikel-partikel yang lebih besar, terjadi karena attractive forces antara partikel yang overcomes repulsive forces (Danaei et al., 2018).

5.5.2 Strategi Stabilisasi Suspensi

Stabilisasi suspensi dapat dicapai melalui beberapa strategi: (1) pengurangan ukuran partikel untuk memperlambat kecepatan sedimentation (karena sedimentation rate tergantung pada kuadrat radius partikel), (2) peningkatan viskositas medium melalui agen suspending untuk meningkatkan resistance terhadap settling, (3) penggunaan surface-active agents untuk menciptakan interface protective layer around particles, dan (4) adjustment pH untuk memaksimalkan zeta potential dan stabilitas elektrostatik (Nacra et

al., 2025). Kombinasi dari strategi-strategi ini, khususnya kombinasi agen suspending dan surface-active agents, telah terbukti paling efektif dalam menghasilkan suspensi yang stabil (Widiyastuti et al., 2024).

5.5.3 Sistem Kemasan dan Penyimpanan

Pemilihan sistem kemasan yang tepat sangat penting untuk mempertahankan stabilitas suspensi farmasi (Mitrevska et al., 2025). Wadah gelap atau opaque digunakan untuk melindungi obat-obat yang sensitif terhadap cahaya, meminimalkan degradasi fotokimia (Mitrevska et al., 2025). Botol plastik high-density polyethylene (HDPE) atau botol kaca coklat direkomendasikan untuk penyimpanan suspensi oral (Lin et al., 2021). Seal yang ketat dan tamper-evident packaging memastikan integritas produk dan mencegah kontaminasi microbiological (Alfagih et al., 2023). Label harus memuat instruksi yang jelas untuk "shake well before use" untuk memastikan redispersibility sempurna sebelum setiap penggunaan (Alfagih et al., 2023).

5.5.4 Kondisi Penyimpanan dan Periode Penyimpanan

Suspensi oral biasanya disimpan pada temperature ambient ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) atau di refrigerator ($2-8^{\circ}\text{C}$) tergantung pada stabilitas spesifik dari produk (Lin et al., 2021). *Beyond-use date* (BUD) atau *expired date* untuk suspensi extemporaneously compounded biasanya 14-28 hari di refrigerator atau lebih lama tergantung pada data stabilitas yang diperoleh (Lin et al., 2021). Untuk suspensi komersial yang diproduksi secara terkontrol, stability testing yang comprehensive dilakukan untuk menentukan shelf life yang

tepat (Mitrevska et al., 2025). Suspensi dry yang perlu direkonstitusi biasanya memiliki shelf life yang lebih panjang dalam bentuk kering (sering hingga 3 tahun), namun setelah direkonstitusi period penyimpanan menjadi lebih pendek, biasanya 14-28 hari (Saha, 2024).

5.6 Latihan Soal

1. Jelaskan perbedaan mendasar antara suspensi farmasi, larutan farmasi, dan emulsi farmasi. Apa saja sifat-sifat fisik dan kimia yang membedakan suspensi dari sistem dispersi lainnya?
2. Diskusikan peran dari *polydispersity index* (PDI) dalam menentukan stabilitas dan karakteristik farmakokinetik dari suspensi farmasi. Bagaimana ukuran partikel dan distribusi ukuran partikel mempengaruhi kecepatan sedimentation dan kemampuan redispersibility?
3. Bandingkan keuntungan dan kerugian dari tiga metode pembuatan suspensi: (a) metode pengadukan sederhana, (b) metode tablets for suspension, dan (c) metode media milling untuk nanosuspensi. Dalam situasi klinis apa masing-masing metode paling sesuai?
4. Jelaskan strategi-strategi stabilisasi suspensi farmasi dan mekanisme kerja dari setiap strategi. Bagaimana kombinasi dari agen-agen suspending dan surface-active agents dapat meningkatkan stabilitas colloidal suspensi?

5. Diskusikan pengujian-pengujian stabilitas yang diperlukan untuk memastikan kualitas suspensi farmasi selama penyimpanan. Apa saja parameter-parameter kritis yang harus dipantau, dan bagaimana periode penyimpanan (*shelf life*) ditentukan berdasarkan data stabilitas?

Bab 6: Emulsi Farmasi

6.1 Definisi, Klasifikasi, dan Prinsip Dasar Emulsi

6.1.1 Pengertian Emulsi dan Karakteristik Sebagai Sistem Koloid Dua Fasa

Emulsi adalah sistem koloid yang terdiri dari dua cairan yang tidak saling bercampur (immiscible), di mana salah satu cairan terdispersi sebagai droplet kecil dalam cairan lain sebagai medium kontinu (Dhumal et al., 2022). Emulsi secara termodinamis tidak stabil karena ada perbedaan energi interfasial yang tinggi antara dua fase yang tidak bercampur, sehingga sistem cenderung untuk memisahkan kembali menjadi dua fase yang terpisah (Dhumal et al., 2022). Untuk menciptakan dan mempertahankan emulsi yang stabil, diperlukan kehadiran zat emulsifier yang dapat menurunkan tegangan permukaan dan membentuk film pelindung di sekitar droplet fase dispersi (Dhumal et al., 2022). Emulsi dalam farmasi adalah bentuk sediaan yang sangat penting karena memungkinkan pemberian obat-obatan yang tidak larut dalam air dengan bioavailabilitas yang baik dan rute administrasi yang beragam (Arora & Sharma, 2024).

6.1.2 Klasifikasi Emulsi Berdasarkan Tipe dan Jenis Fase

Emulsi diklasifikasikan menjadi dua tipe utama berdasarkan jenis fase yang terdispersi: emulsi minyak dalam air (*oil-in-*

water/O/W) dan emulsi air dalam minyak (*water-in-oil/W/O*) (Dhumal et al., 2022). Dalam emulsi O/W, droplet minyak terdispersi dalam fase kontinu berbasis air, menghasilkan produk yang hidrofil dengan karakteristik pencucian yang baik dan penerimaan pasien yang tinggi (Dhumal et al., 2022). Emulsi O/W umumnya lebih stabil dan lebih sering digunakan dalam formulasi farmasi oral dan topikal (Arora & Sharma, 2024). Emulsi W/O, sebaliknya, memiliki droplet air terdispersi dalam fase minyak, menghasilkan produk yang lipofil dengan retensi panjang di kulit (Arora & Sharma, 2024). Emulsi W/O sering digunakan untuk formulasi topikal yang memerlukan efek oklusi dan penetrasi mendalam (Arora & Sharma, 2024). Klasifikasi lebih lanjut dapat berdasarkan ukuran droplet, dengan emulsi konvensional (1-100 μm), nanoemulsi (20-200 nm), dan mikroemulsi (10-100 nm) menunjukkan peningkatan transparansi dan stabilitas (Dhumal et al., 2022).

6.1.3 Tegangan Permukaan, Antarmuka, dan Energi Interfasial

Tegangan permukaan adalah kecenderungan cairan untuk meminimalkan luas permukaan mereka, yang timbul dari gaya adhesi yang kuat antara molekul-molekul cairan (Dhumal et al., 2022). Ketika dua cairan yang tidak bercampur berinteraksi, energi interfasial yang tinggi mengerakkan sistem untuk memisah dan mengurangi antarmuka, yang merupakan alasan utama ketidakstabilan termodinamis emulsi (Dhumal et al., 2022). Tegangan permukaan tinggi juga menyebabkan droplet emulsi cenderung untuk bergabung (koalesensi) untuk mengurangi total

luas permukaan (Dhumal et al., 2022). Emulsifier, dengan struktur amfipatik mereka (memiliki bagian lipofil dan hidrofil), menyisipkan diri ke dalam antarmuka minyak-air dan secara signifikan menurunkan tegangan permukaan sambil membentuk lapisan pelindung mekanis atau kimiawi di sekitar droplet (Dhumal et al., 2022). Pengurangan tegangan permukaan memfasilitasi pembentukan emulsi melalui mengurangi energi yang diperlukan untuk membuat antarmuka baru (Dhumal et al., 2022).

6.1.4 Teori Pembentukan dan Stabilisasi Emulsi

Ada beberapa teori yang menjelaskan bagaimana emulsifier dapat menstabilkan emulsi (Dhumal et al., 2022). Teori film mekanis menyatakan bahwa emulsifier membentuk film padat di antarmuka yang mencegah koalesensi droplet (Dhumal et al., 2022). Teori potensial elektrik menjelaskan bahwa emulsifier ion dapat memberikan muatan listrik ke permukaan droplet, menciptakan tolakan elektrostatis yang mencegah penyatuan droplet (Dhumal et al., 2022). Teori film viskoelastik menekankan pembentukan film yang fleksibel dan elastis di antarmuka yang dapat beradaptasi dengan deformasi droplet selama transportasi atau penyimpanan (Dhumal et al., 2022). Kombinasi dari mekanisme-mekanisme ini, tergantung pada sifat emulsifier dan kondisi sistem, berkontribusi pada stabilisasi emulsi farmasi (Dhumal et al., 2022). Pemahaman mendalam tentang mekanisme stabilisasi ini penting untuk merancang emulsi farmasi yang stabil dengan umur simpan yang panjang (Dhumal et al., 2022).

6.2 Emulsifier dan Bahan Pendukung dalam Formulasi Emulsi

6.2.1 Klasifikasi dan Karakteristik Emulsifier Sintetis dan Alami

Emulsifier adalah zat yang memiliki struktur amfipatik dengan daerah lipofil (hydrocarbon tail) dan daerah hidrofil (head group yang polar), memungkinkan mereka untuk mengurangi tegangan permukaan dan menstabilkan antarmuka minyak-air (Dhumal et al., 2022). Emulsifier sintetis termasuk surfaktan non-ionik seperti Tween (polysorbates), Span (sorbitan esters), dan emulsifier blok kopolimer yang stabil dan dapat digunakan dalam konsentrasi rendah (Dhumal et al., 2022). Emulsifier kationik dan anionik juga tersedia tetapi kurang umum dalam formulasi farmasi oral karena potensi toksisitasnya (Arora & Sharma, 2024). Emulsifier alami seperti lecithin (dari kedelai atau telur), gum arab, dan protein alam lainnya menawarkan keuntungan keamanan dan penerimaan regulasi yang baik, tetapi sering memerlukan konsentrasi yang lebih tinggi dan menunjukkan variabilitas batch yang lebih besar (Vlad et al., 2025). Pemilihan emulsifier harus didasarkan pada jenis emulsi yang diinginkan (O/W atau W/O), rute administrasi, dan persyaratan stabilitas (Dhumal et al., 2022).

6.2.2 Nilai Hydrophile-Lipophile Balance (HLB) dan Penentuan Emulsifier

Hydrophile-Lipophile Balance (HLB) adalah skala numerik dari 1 hingga 20 yang menafsirkan keseimbangan antara karakter

hidrofil dan lipofil dari emulsifier (Dhumal et al., 2022). Emulsifier dengan nilai HLB rendah (4-6) lebih lipofil dan lebih cocok untuk stabilisasi emulsi W/O (Dhumal et al., 2022). Emulsifier dengan nilai HLB tinggi (8-18) lebih hidrofil dan lebih cocok untuk emulsi O/W (Dhumal et al., 2022). Setiap jenis minyak yang digunakan dalam formulasi emulsi memiliki nilai HLB yang diperlukan untuk emulsifikasi optimal, biasanya dalam rentang 4-7 untuk emulsi O/W (Dhumal et al., 2022). Dengan menggabungkan emulsifier dengan nilai HLB berbeda, formulasi dapat mencapai nilai HLB total yang diperlukan untuk emulsifikasi optimal dari minyak spesifik yang digunakan (Dhumal et al., 2022). Pendekatan sistematis ini membantu dalam pemilihan dan kombinasi emulsifier yang tepat untuk mencapai stabilitas emulsi yang optimal (Dhumal et al., 2022).

6.2.3 Ko-emulsifier dan Peran Bahan Pendukung Penstabilitas

Ko-emulsifier adalah bahan tambahan yang ditambahkan untuk meningkatkan efektivitas emulsifier utama dan memperbaiki stabilitas emulsi (Dhumal et al., 2022). Bahan seperti alkohol, poliol (gliserin, sorbitol), dan polimer dapat bertindak sebagai ko-emulsifier dengan menurunkan tegangan antarmuka lebih lanjut atau dengan membentuk film pelindung tambahan (Dhumal et al., 2022). Penambahan ko-emulsifier yang tepat dapat secara signifikan meningkatkan stabilitas emulsi dan memperpanjang umur simpannya (Dhumal et al., 2022). Bahan penstabil viskositas seperti gum atau polisakarida alami juga digunakan untuk mengurangi laju koalesensi melalui peningkatan viskositas fase kontinu (Arora & Sharma, 2024). Penggunaan kombinasi emulsifier dan ko-emulsifier

dalam proporsi yang tepat adalah kunci untuk mencapai emulsi farmasi yang stabil (Dhumal et al., 2022).

6.2.4 Pemilihan Minyak dan Fase Kontinu untuk Aplikasi Farmasi

Pemilihan minyak dalam formulasi emulsi farmasi harus mempertimbangkan biokompatibilitas, bioavailabilitas obat, dan stabilitas komponen aktif (Alqahtani et al., 2021). Minyak nabati seperti minyak kedelai, minyak bunga matahari, dan minyak ikan kaya akan asam lemak esensial dan sering digunakan dalam formulasi farmasi (Vlad et al., 2025). Minyak mineral, meskipun inert dan stabil, memiliki potensi terapeutik yang lebih rendah dibandingkan dengan minyak nabati (Arora & Sharma, 2024). Fase kontinu untuk emulsi O/W umumnya adalah air atau campuran air-pelarut organik, dengan penambahan pengawet dan buffer untuk mempertahankan pH dan keamanan mikrobiologi (Dhumal et al., 2022). Komposisi fase kontinu dan pemilihan minyak secara signifikan mempengaruhi bioavailabilitas obat yang diformulasikan dan stabilitas fisik-kimia emulsi (Alqahtani et al., 2021).

6.3 Metode Pembuatan dan Teknik Emulsifikasi

6.3.1 Metode Pembuatan Emulsi Konvensional: In Situ dan Fase Terbagi

Emulsi konvensional dapat dibuat menggunakan beberapa metode yang berbeda, masing-masing dengan keuntungan dan keterbatasan tertentu (Dhumal et al., 2022). Metode *in*

situ melibatkan pembentukan emulsifier langsung di antarmuka minyak-air melalui reaksi kimia, sering menggunakan basa untuk menetralkan asam lemak atau bahan sejenis (Arora & Sharma, 2024). Metode fase terbagi (*phase separation*) melibatkan pencampuran komponen dengan rasio tertentu sehingga salah satu fase menjadi dispersi spontan dalam fase lain (Arora & Sharma, 2024). Metode pengenceran (*dilution method*) melibatkan pengenceran bertahap dari emulsi konsentrat dengan fase kontinu untuk mencapai konsentrasi akhir yang diinginkan (Arora & Sharma, 2024). Pilihan metode tergantung pada sifat minyak, jenis emulsifier, dan volume produksi yang direncanakan (Dhumal et al., 2022).

6.3.2 Homogenisasi dan Teknik Pengurangan Ukuran Partikel

Homogenisasi adalah proses mekanis yang menggunakan kekuatan geser tinggi untuk memecah droplet besar menjadi droplet yang lebih kecil dan lebih seragam (Dhumal et al., 2022). Homogenisasi bertekanan tinggi (*high-pressure homogenization/HPH*) adalah teknik yang paling umum digunakan dalam industri farmasi, di mana emulsi kasar dipaksa melalui celah sempit pada tekanan tinggi (100-2000 bar) (Dhumal et al., 2022). Ultrasonikasi menggunakan gelombang ultrasound berfrekuensi tinggi untuk menghasilkan kavitasi yang menghasilkan kekuatan geser yang cukup untuk mengurangi ukuran droplet (Khan et al., 2018). Mikrofluidisasi menggunakan celah semprot yang sangat kecil untuk menghasilkan kolisi kecepatan tinggi antara partikel, menghasilkan droplet yang sangat kecil (Khan et al., 2018). Teknik-

teknik ini sangat penting untuk produksi nanoemulsi dengan ukuran droplet yang terkontrol (Dhumal et al., 2022).

6.3.3 Nanoemulsi dan Teknologi Produksi Skala Farmasi

Nanoemulsi adalah emulsi dengan ukuran droplet dalam rentang nano (biasanya 20-200 nm), menunjukkan transparansi atau translucence dan stabilitas yang meningkat dibandingkan emulsi konvensional (Dhumal et al., 2022). Produksi nanoemulsi memerlukan energi yang signifikan, baik melalui homogenisasi bertekanan tinggi, ultrasonikasi berkontrol, atau metode lainnya (Khan et al., 2018). Nanoemulsi menunjukkan peningkatan bioavailabilitas untuk obat lipofil karena luas permukaan yang lebih besar dan penetrasi mukosa yang lebih baik (Khan et al., 2018). Stabilitas nanoemulsi juga lebih baik karena laju koalesensi dan sedimentasi berkurang dengan dramatis pada ukuran partikel yang sangat kecil (Dhumal et al., 2022). Tantangan dalam produksi nanoemulsi skala farmasi termasuk pengendalian kualitas ukuran partikel, keberlanjutan proses dalam batch yang besar, dan validasi metode produksi (Khan et al., 2018).

6.3.4 Sistem Pengemulsi Diri (SNEDDS) dan Produksinya

Self-Nano-Emulsifying Drug Delivery Systems (SNEDDS) adalah formulasi cair anisotropik yang terdiri dari minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan dalam proporsi spesifik yang secara spontan membentuk nanoemulsi ketika berkontak dengan cairan fisiologi (Tanga et al., 2025). Keuntungan SNEDDS adalah kemampuannya untuk menghasilkan nanoemulsi yang sangat reproduktibel dengan variabilitas minimal antara batch tanpa

memerlukan energi eksternal untuk homogenisasi (Tanga et al., 2025). SNEDDS *liquid* dapat diisi ke dalam kapsul gelatin lunak untuk meningkatkan kemudahan administrasi dan dosis yang akurat (Tanga et al., 2025). SNEDDS solid diperoleh dengan mengadsorpsi sistem SNEDDS *liquid* ke atas pembawa padat atau dengan solvent evaporation, menghasilkan bentuk sediaan padat yang lebih nyaman (Tanga et al., 2025). Produksi SNEDDS melibatkan pencampuran sederhana dari komponen, menjadikannya proses yang relatif mudah dan hemat biaya (Tanga et al., 2025).

6.4 Stabilitas Emulsi dan Mekanisme Destabilisasi

6.4.1 Jenis-Jenis Destabilisasi Emulsi dan Mekanisme Terjadinya

Emulsi farmasi dapat mengalami berbagai tipe destabilisasi yang mengurangi kualitas dan efikasi produk (Dhumal et al., 2022). Koalesensi adalah proses penggabungan droplet menjadi droplet yang lebih besar melalui kerusakan film antarmuka (Dhumal et al., 2022). Gravitational separation atau creaming terjadi ketika droplet mengendap atau mengapung karena perbedaan densitas dengan fase kontinu (Arora & Sharma, 2024). Flocculation adalah pengelompokan droplet tanpa penggabungan, sering disebabkan oleh dehidrasi partikel atau agregasi (Dhumal et al., 2022). Phase inversion terjadi ketika emulsi O/W berubah menjadi W/O atau sebaliknya, biasanya pada konsentrasi fase dispersi yang sangat

tinggi (Dhumal et al., 2022). Mekanisme destabilisasi ini dapat diminimalkan melalui pemilihan emulsifier yang tepat, penambahan penstabil, optimasi kondisi penyimpanan, dan pertahankan pH dan osmolalitas yang sesuai (Arora & Sharma, 2024).

6.4.2 Pengujian Stabilitas Fisik dan Kimia Emulsi

Pengujian stabilitas emulsi farmasi harus mencakup penilaian perubahan fisik dan kimia selama periode penyimpanan yang ditentukan (Dhumal et al., 2022). Uji stabilitas akselerasi dilakukan pada suhu meningkat (40°C atau lebih tinggi) dan kelembaban relatif yang ditingkatkan untuk mempercepat proses destabilisasi dan memberikan indikasi awal tentang stabilitas jangka panjang (Arora & Sharma, 2024). Uji stabilitas jangka panjang dilakukan pada suhu kamar (25°C) dan kelembaban kamar selama periode yang direncanakan untuk pemasaran produk (biasanya 12-36 bulan) (Arora & Sharma, 2024). Perubahan yang dipantau termasuk pemisahan fasa, perubahan ukuran droplet, perubahan viskositas, perubahan warna, dan kadar bahan obat aktif (Dhumal et al., 2022). Teknik seperti mikroskopi optik, light scattering, dan analisis distribusi ukuran partikel digunakan untuk mendeteksi perubahan dalam struktur emulsi (Danaei et al., 2018).

6.4.3 Peran Viskositas dan Rheologi dalam Stabilitas Emulsi

Viskositas fase kontinu memainkan peran penting dalam stabilitas emulsi dengan mempengaruhi laju sedimentasi dan koalesensi droplet (Dhumal et al., 2022). Peningkatan viskositas fase kontinu mengurangi laju koalesensi dan creaming, sehingga meningkatkan stabilitas emulsi (Arora & Sharma, 2024). Bahan

penambah viskositas seperti gum, polisakarida, atau polimer sintesis sering ditambahkan untuk memperbaiki stabilitas tanpa mengubah komposisi emulsi inti (Arora & Sharma, 2024). Sifat rheologis emulsi, termasuk perilaku non-Newtonian dan plastisitas, juga mempengaruhi stabilitas selama pengiriman dan penggunaan (Arora & Sharma, 2024). Pengukuran viskositas dan karakterisasi perilaku rheologis emulsi farmasi penting untuk pemahaman stabilitas dan prediksi performa selama penyimpanan dan penggunaan (Dhumal et al., 2022).

6.4.4 Strategi Penstabilan dan Optimasi Formula Emulsi

Untuk memastikan stabilitas emulsi farmasi selama masa simpan, berbagai strategi penstabilan dapat diterapkan (Dhumal et al., 2022). Kombinasi emulsifier yang sesuai dengan nilai HLB optimal untuk minyak spesifik adalah langkah pertama yang penting (Dhumal et al., 2022). Penambahan ko-emulsifier dan penstabil viskositas memperbaiki stabilitas dengan meningkatkan kekuatan film antarmuka dan mengurangi mobilitas droplet (Dhumal et al., 2022). Optimasi pH untuk mencegah hidrolisis bahan obat dan penambahan antioksidan untuk mencegah oksidasi lipid juga penting (Arora & Sharma, 2024). Pemilihan wadah yang sesuai dan kondisi penyimpanan (suhu, cahaya) juga berkontribusi signifikan terhadap stabilitas jangka panjang (Dhumal et al., 2022). Pendekatan sistematis untuk optimasi formula melalui desain eksperimen dan pengujian stabilitas yang komprehensif memastikan pengembangan emulsi farmasi yang stabil dan berkinerja tinggi (Dhumal et al., 2022).

6.5 Aplikasi Farmasi Emulsi dan Evaluasi Kualitas

6.5.1 Aplikasi Emulsi dalam Rute Administrasi Berbeda: Oral, Topikal, dan Parenteral

Emulsi oral digunakan untuk pemberian obat-obatan lipofil dengan bioavailabilitas yang diperbaiki, vitamins, dan supplements nutrisi (Alqahtani et al., 2021). Emulsi O/W oral umumnya lebih disukai karena karakteristik pencucian yang baik dan penerimaan sensori yang lebih baik (Arora & Sharma, 2024). Emulsi topikal, baik O/W maupun W/O, digunakan untuk obat-obatan dermatologi dan kosmetik, dengan W/O menawarkan efek oklusi dan penetrasi yang lebih dalam untuk obat-obatan tertentu (Dhumal et al., 2022). Emulsi parenteral (intravena) memerlukan standar keamanan dan stabilitas yang sangat tinggi, dan sering menggunakan komponen khusus seperti fosfolipid sebagai emulsifier (Dhumal et al., 2022). Aplikasi lanjutan termasuk emulsi untuk delivery obat ke target tertentu, emulsi dalam formulasi liposom, dan emulsi sebagai vehicle untuk sitokin dan imunomodulator (Adepu & Ramakrishna, 2021).

6.5.2 Karakterisasi Fisik dan Kimia Emulsi: Ukuran Partikel dan Distribusi

Karakterisasi fisik emulsi farmasi melibatkan pengukuran berbagai parameter yang mempengaruhi stabilitas dan efikasi (Danaei et al., 2018). Ukuran partikel droplet adalah parameter paling penting, dengan ukuran yang lebih kecil

menghasilkan stabilitas yang lebih baik dan bioavailabilitas yang lebih tinggi (Danaei et al., 2018). Distribusi ukuran partikel (polydispersity index/PDI) mengindikasikan keseragaman ukuran droplet, dengan PDI yang lebih rendah (<0.3) menunjukkan sistem yang lebih seragam dan stabil (Danaei et al., 2018). Teknik seperti dynamic light scattering (DLS), laser diffraction, dan electron microscopy digunakan untuk mengukur ukuran partikel dan distribusi (Danaei et al., 2018). Zeta potential, yang merepresentasikan muatan listrik pada permukaan droplet, juga penting untuk memahami stabilitas elektrostatis emulsi (Dhumal et al., 2022).

6.5.3 Evaluasi Aktivitas Emulsifier dan Parameter Kemasan

Evaluasi kemampuan emulsifikasi dari emulsifier dapat dilakukan melalui uji emulsifikasi standar dan pengukuran perubahan tegangan permukaan dan antarmuka (Dhumal et al., 2022). Kemampuan emulsifier untuk membentuk dan mempertahankan emulsi yang stabil dapat dinilai melalui pengamatan visual, pengukuran koalesens rate, dan pengujian stabilitas akselerasi (Arora & Sharma, 2024). Parameter kemasan juga penting untuk menjaga stabilitas emulsi farmasi (Arora & Sharma, 2024). Wadah harus impermeable terhadap oksigen dan kelembaban untuk mencegah oksidasi lipid dan perubahan viskositas (Arora & Sharma, 2024). Label yang jelas harus menunjukkan instruksi penyimpanan (biasanya $2-8^{\circ}\text{C}$ atau $15-25^{\circ}\text{C}$ tergantung formula), tanggal kadaluarsa, dan instruksi penggunaan (Dhumal et al., 2022).

6.5.4 Aplikasi Klinis dan Pertimbangan Regulasi untuk Emulsi Farmasi

Emulsi farmasi telah disetujui untuk berbagai aplikasi klinis, termasuk supplement nutrisi (seperti Intralipid®), pembawa obat parenteral (seperti propofol), dan vehicle untuk obat-obatan dermatologi (Dhumal et al., 2022). Pertimbangan regulasi untuk emulsi farmasi mencakup pemastian kemurnian, stabilitas, dan keamanan mikrobiologi sesuai dengan standar farmakope (Arora & Sharma, 2024). Uji biokompatibilitas dan iritasi yang ketat diperlukan untuk emulsi yang akan diberikan secara parenteral atau diaplikasikan pada kulit yang rusak (Dhumal et al., 2022). Dokumentasi manufaktur yang lengkap, termasuk validasi proses produksi dan pengujian stabilitas yang komprehensif, diperlukan untuk persetujuan regulasi (Dhumal et al., 2022). Pengembangan emulsi farmasi yang inovatif, seperti nanoemulsi dengan distribusi ukuran yang lebih sempit atau emulsi dengan penargetan aktif, terus berkembang untuk meningkatkan efikasi dan keamanan terapi (Tanga et al., 2025).

6.6 Latihan Soal

1. Jelaskan perbedaan antara emulsi minyak dalam air (O/W) dan emulsi air dalam minyak (W/O), serta diskusikan aplikasi farmasi masing-masing tipe emulsi!

2. Analisis peran tegangan permukaan dan energi interfasial dalam stabilitas emulsi, dan jelaskan bagaimana emulsifier dapat menurunkan tegangan permukaan untuk menstabilkan emulsi!
3. Jelaskan konsep Hydrophile-Lipophile Balance (HLB) dan bagaimana nilai HLB digunakan dalam pemilihan emulsifier yang tepat untuk emulsifikasi minyak spesifik!
4. Rancang formulasi emulsi farmasi untuk obat lipofil dengan mempertimbangkan pemilihan emulsifier, ko-emulsifier, fase kontinu, dan metode produksi yang sesuai!
5. Identifikasi mekanisme-mekanisme destabilisasi emulsi dan proposalkan strategi penstabilan yang komprehensif untuk mengembangkan emulsi farmasi dengan umur simpan yang panjang!

Bab 7: Sirup, Eliksir, dan Tingtur

7.1 Definisi, Karakteristik, dan Perbedaan Sediaan Cair Manis

7.1.1 Pengertian Sirup, Eliksir, dan Tingtur sebagai Sediaan Cair Farmasi

Bentuk sediaan cair telah digunakan selama berabad-abad dalam pengobatan dan tetap menjadi pilihan penting terutama pada pasien pediatri dan geriatri. Bentuk sediaan cair tersebut dapat digolongkan menurut cara pemberiannya, yaitu larutan oral (sirup dan eliksir) dan larutan topikal, atau digolongkan berdasarkan sistem pelarut dan zat terlarut seperti tingtur, spiritus dan air aromatik (Arora & Sharma, 2024).

Larutan oral merupakan sediaan cair yang dibuat untuk pemberian melalui rute oral, mengandung satu atau lebih zat dengan atau tanpa bahan pengaroma, pemanis, atau pewarna yang larut dalam air atau campuran kosolven-air. Sirup merupakan larutan oral yang mengandung sukrosa atau gula lain dalam kadar tinggi sebagai komponen utama, menghasilkan produk yang kental, manis, dan memiliki rasa yang palatable. Selain sukrosa dan gula lain, pada larutan oral dapat ditambahkan senyawa poliol seperti sorbitol dan

gliserin untuk menghambat penghabluran dan untuk mengubah kelarutan, rasa, dan sifat zat pembawanya lainnya. Umumnya ditambahkan juga zat antimikroba untuk mencegah pertumbuhan bakteri, jamur dan ragi. Sediaan larutan oral lainnya adalah eliksir. Elixir adalah sediaan cair yang mengandung etanol sebagai kosolven (pelarut) bersama dengan air, menghasilkan produk yang jernih dengan kandungan alkohol yang signifikan (Arora & Sharma, 2024). Untuk mengurangi kadar etanol yang dibutuhkan untuk pelarut, dapat ditambahkan kosolven lain seperti gliserin dan prolipenglikol.

Tingtur merupakan sediaan cair yang digolongkan berdasarkan sistem pelarut dan zat terlarut. Tingtur adalah larutan yang mengandung etanol atau hidroalkohol yang dibuat dari bahan tumbuhan atau senyawa kimia. Ekstrak cair yang diperoleh melalui ekstraksi bahan aktif dari bahan baku botani menggunakan pelarut yang tepat, biasanya alkohol atau campuran alkohol-air.

7.1.2 Perbedaan Utama antara Sirup, Elixir, dan Tingtur

Sirup, eliksir dan tingtur merupakan sediaan cair yang digunakan secara oral untuk mengobati gejala-gejala atau penyakit dan mengandung bahan aktif yang memiliki efek terapeutik yang dapat mempengaruhi tubuh manusia (Alqahtani *et al.*, 2021).. Ketiga sediaan tersebut memiliki perbedaan signifikan dalam komposisi, rasa, penampilan, dan aplikasi klinis . Sirup memiliki kandungan gula yang sangat tinggi (60-85%) untuk mencegah pertumbuhan mikroorganisme, menghasilkan viskositas tinggi, rasa manis yang kuat, dan penampilan yang jernih atau sedikit keruh. Elixir

mengandung etanol (5-40%) dan biasanya memiliki kandungan gula yang lebih rendah dibandingkan sirup, menghasilkan produk yang lebih ringan dengan rasa yang kompleks kombinasi manis dan pahit. Tingtur merupakan sediaan yang mengandung bahan aktif yang diperoleh dari ekstraksi bahan botani, memiliki konsentrasi etanol tinggi (45-95%), dengan rasa yang sangat pahit atau kuat. Perbedaan-perbedaan ini mempengaruhi kegunaan klinis sediaan tersebut. Sediaan sirup paling cocok untuk pediatri, eliksir untuk kombinasi obat dengan rasa kompleks, dan tingtur untuk fitofarmasi dan pengobatan herbal (Binson *et al.*,2019).

7.1.3 Keuntungan Penggunaan Sirup, Elikzir, dan Tingtur dalam Praktek Klinis

Sediaan cair manis seperti sirup menawarkan keuntungan signifikan dalam praktek klinis, terutama untuk pasien yang mengalami kesulitan menelan atau membutuhkan dosis yang dapat disesuaikan. Sirup memiliki rasa manis dan tekstur yang kental, mudah dikonsumsi oleh pasien sehingga dapat meningkatkan penerimaan dan kepatuhan pasien, khususnya pada anak-anak yang rentan menolak obat yang berasa tidak enak. Elikzir dapat diabsorpsi dengan cepat oleh tubuh sehingga efek terapeutiknya dirasakan lebih cepat dengan rasa yang dapat diterima. Tingtur dibuat dengan cara ekstraksi atau penyarian dengan tujuan menarik komponen aktif dari bahan alamiah dengan tetap menjaga stabilitasnya. Tingtur dengan konsentrasi bahan aktif yang sangat tinggi, dapat memberikan efek terapeutik yang kuat dan dapat dirasakan lebih cepat (Alqahtani *et al.*,2021). Penggunaan tingtur dapat digunakan sebagai obat luar

atau obat dalam, tergantung kebutuhan pasien. Ketiga sediaan ini memungkinkan pemberian dosis yang lebih fleksibel dibandingkan dengan bentuk padat, memudahkan penyesuaian dosis khususnya untuk bayi dan anak-anak (Binson *et al.*, 2019).

7.1.4 Standar Farmakope dan Spesifikasi Regulasi untuk Sediaan Cair Manis

Sirup, eliksir, dan tingtur harus memenuhi standar kualitas yang ketat yang ditetapkan oleh farmakope seperti Farmakope Indonesia (FI), United States Pharmacopeia (USP), dan European Pharmacopoeia (EP). Setiap sediaan memiliki spesifikasi yang berbeda terkait parameter fisikokimia, kemurnian, keamanan mikrobiologi, dan kadar bahan aktif. Sirup harus memenuhi standar kandungan gula, viskositas, pH, dan kadar air yang tepat. Elikzir harus memenuhi standar kejernihan, kandungan alkohol yang tepat, pH, dan keamanan mikrobiologi. Tingtur harus distandarisasi berdasarkan bahan baku yang digunakan, dengan spesifikasi untuk persentase ekstrak, kandungan alkohol, dan tambahan lainnya (Uddin *et al.*, 2016).

7.2 Komposisi dan Bahan Penyusun Sediaan Cair Manis

7.2.1 Gula dan Zat Pemanis dalam Formulasi Sirup

Gula (sukrosa) adalah komponen utama dalam sediaan sirup, berfungsi tidak hanya sebagai pemanis tetapi juga sebagai pengawet alami dan agen penambah viskositas. Konsentrasi gula dalam sirup

biasanya berkisar antara 60-85% b/v, dengan konsentrasi yang lebih tinggi memberikan rasa lebih manis dan stabilitas antimikroba yang lebih baik (Arora & Sharma, 2024). Selain sukrosa, zat pemanis alternatif seperti sorbitol, gliserin, dan pemanis buatan dapat digunakan untuk mengurangi kandungan gula atau untuk pasien yang membutuhkan diet bebas gula. Penggunaan sorbitol atau zat pemanis lainnya memerlukan penyesuaian formula karena sifat fisikokimia mereka berbeda dari sukrosa. Pemilihan agen pemanis yang tepat sangat penting karena mempengaruhi rasa, osmolalitas, stabilitas mikrobiologi, dan penerimaan pasien (Arora & Sharma, 2024).

7.2.2 Pelarut dan Bahan Pendukung dalam Elikzir

Elikzir memerlukan sistem pelarut yang kompleks untuk melarutkan bahan obat dengan solubilitas rendah dalam air. Etanol dalam sediaan eliksir digunakan sebagai pelarut utama untuk melarutkan bahan aktif dan memberikan stabilitas pada sediaan. Etanol biasanya digunakan dalam konsentrasi 5-40% tergantung pada jenis bahan obat dan aplikasi klinis. Air suling digunakan sebagai pelarut pendamping, seringkali dengan rasio etanol : air yang dioptimalkan untuk meningkatkan solubilitas maksimal bahan obat. Propilen glikol, gliserin, dan sorbitol sering ditambahkan sebagai ko-solven dan agen penambah viskositas. Bahan pemanis seperti gula atau sirup gula ditambahkan dalam konsentrasi yang lebih rendah dibandingkan sirup murni untuk meningkatkan penerimaan rasa tanpa membuat produk terlalu kental (Arora & Sharma, 2024).

7.2.3 Ekstraksi dan Pengayaan Bahan Aktif dalam Tingtur

Tingtur diperoleh melalui ekstraksi bahan aktif dari bahan baku tumbuhan menggunakan pelarut yang dipilih berdasarkan kelarutan komponen aktif yang diinginkan (Arora & Sharma, 2024). Proses ekstraksi dapat dilakukan dengan perkolasi (percolan), maserasi (perendaman), atau kombinasi metode untuk memastikan ekstraksi optimal dari zat aktif. Etanol dan campuran etanol-air (biasanya 45-95% etanol) adalah pelarut yang paling sering digunakan karena kemampuan mereka dalam mengekstrak berbagai jenis metabolit sekunder dari tanaman (Arora & Sharma, 2024). Setelah ekstraksi, tingtur sering dikonsentrasikan untuk meningkatkan kadar zat aktif dan mengurangi volume produk (Arora & Sharma, 2024). Standarisasi tingtur berdasarkan konten zat aktif atau biomarker tertentu sangat penting untuk memastikan konsistensi potensi dari setiap *batch* (Arora & Sharma, 2024).

7.2.4 Pengawet, Antioksidan, dan Aditif Fungsional

Pengawet antimikroba sangat penting dalam formulasi sirup untuk mencegah pertumbuhan bakteri dan jamur di lingkungan yang kaya gula. Benzoin, parabenol, dan sorbat kalium adalah pengawet yang umum digunakan dalam sirup farmasi (Uddin *et al.*, 2016). Dalam eliksir, kandungan etanol yang signifikan sudah memberikan efek pengawet, tetapi pengawet tambahan mungkin masih diperlukan tergantung pada formula spesifik (Arora & Sharma, 2024). Antioksidan seperti natrium bisulfit, asam askorbat, atau alfa-tokoferol ditambahkan untuk mencegah oksidasi bahan obat dan degradasi warna (Uddin *et al.*, 2016). Zat penambah rasa dan aroma

ditambahkan untuk meningkatkan penerimaan sensorial pasien terhadap produk, dengan pemilihan zat yang aman dan tidak mengganggu stabilitas atau efikasi bahan obat (Arora & Sharma, 2024).

7.3 Teknologi Pembuatan dan Proses Produksi

7.3.1 Pembuatan Sirup: Metode Pemecahan dan Penyelesaian

Pembuatan sirup farmasi melibatkan beberapa tahap yang dirancang untuk memastikan kelarutan lengkap gula, incorporasi bahan obat, dan pencegahan kristalisasi selama penyimpanan. Metode pemecahan gula melibatkan pelarutan gula dalam air yang dipanaskan dengan suhu rendah untuk mempercepat disolusi sambil meminimalkan degradasi termal. Setelah gula larut, suhu dikurangi dan bahan obat ditambahkan dengan cara yang memastikan disolusi homogen (Arora & Sharma, 2024). Pemisahan impuritas melalui filtrasi atau penjernihan dengan bahan seperti karbon aktif dapat dilakukan untuk meningkatkan kejernihan visual dan menghilangkan partikel yang tidak diinginkan (Arora & Sharma, 2024). Langkah penyelesaian melibatkan penambahan air untuk mencapai konsentrasi final yang diinginkan dan penyesuaian pH dengan buffer jika diperlukan (Uddin *et al.*, 2016).

7.3.2 Produksi Elikzir: Pencampuran Komponen dan Homogenisasi

Produksi eliksir memerlukan strategi pencampuran yang hati-hati untuk memastikan homogenisasi lengkap dari komponen

dengan kelarutan berbeda. Tahap awal melibatkan pembuatan larutan konsentrasi dari bahan obat dalam pelarut utama (etanol atau campuran etanol-air) (Arora & Sharma, 2024). Komponen sekunder seperti ko-solven, bahan pemanis, dan aroma ditambahkan secara bertahap dengan pencampuran yang tepat untuk mencegah pemisahan fasa (Arora & Sharma, 2024). Untuk eliksir yang mengandung zat yang kurang larut dalam alkohol, metode alternatif seperti pembentukan kompleks dengan bahan pendukung atau penggunaan sistem pengemulsi mungkin diperlukan. Setelah pencampuran, eliksir difiltrasi untuk menghilangkan partikel dan kemudian dikemas dalam wadah yang tepat untuk mempertahankan komposisi (Arora & Sharma, 2024).

7.3.3 Preparasi Tingtur: Ekstraksi dan Pengonsentrasian Bahan Aktif

Preparasi tingtur dimulai dengan pemilihan bahan baku botani berkualitas tinggi dan persiapan yang tepat (pengeringan, penghalusan) (Arora & Sharma, 2024). Proses ekstraksi dapat dilakukan melalui metode perkolasi atau maserasi (perendaman bahan dalam pelarut selama periode waktu yang ditentukan) dalam suhu ruangan atau disebut juga ekstraksi cara dingin. Maserasi singkat dengan waktu perendaman sekitar 1-3 hari, maserasi sedang 3-7 hari dan maserasi panjang 7-14 hari atau perkolasi (aliran pelarut bertahap melalui bahan baku dalam kolom ekstraksi (perkolator). Perkolasi umumnya lebih cepat dan efisien daripada maserasi, menghasilkan ekstraksi yang lebih lengkap (Arora & Sharma, 2024). Setelah ekstraksi, filtrat dikumpulkan dan uapkan pelarutnya

menggunakan *rotary evaporator* untuk menghilangkan pelarut yang tidak diinginkan sehingga dapat meningkatkan kadar zat aktif dan mengurangi volume. Tingtur kemudian distandardisasi berdasarkan kadar zat aktif atau biomarker, biasanya melalui analisis kromatografi atau pengujian biologis (Arora & Sharma, 2024).

7.3.4 Kontrol Kualitas In-Process dan Validasi Proses Produksi

Kontrol kualitas sepanjang proses produksi (*in-process quality control*) sangat penting untuk memastikan konsistensi dan keamanan produk akhir. Untuk sirup, parameter seperti densitas, pH, viskositas, dan kejernihan dimonitor pada berbagai tahap produksi (Uddin *et al.*, 2016). Untuk eliksir, kandungan alkohol, kejernihan, dan komposisi diverifikasi selama produksi (Uddin *et al.*, 2016). Untuk tingtur, pengujian kadar zat aktif dan validasi metode ekstraksi dilakukan (Uddin *et al.*, 2016). Validasi proses produksi melibatkan demonstrasi bahwa proses secara konsisten menghasilkan produk yang memenuhi spesifikasi yang telah ditentukan (Uddin *et al.*, 2016). Dokumentasi lengkap dari setiap *batch* produksi, termasuk parameter produksi, hasil pengujian *in-process*, dan hasil pengujian produk jadi, diperlukan untuk kepatuhan regulasi (Uddin *et al.*, 2016).

7.4 Stabilitas dan Pengawetan Sediaan Cair Manis

7.4.1 Mekanisme Degradasi dalam Sirup dan Strategi Penstabilan

Sirup menghadapi berbagai tantangan stabilitas yang dipicu oleh kandungan gula tinggi, konten air, dan potensi pertumbuhan mikrobiologi (Arora & Sharma, 2024). Degradasi kimia bahan obat dalam sirup dapat terjadi melalui hidrolisis, terutama untuk bahan obat yang sensitif terhadap air atau pH (Adepu, S., & Ramakrishna, S. (2021). Kristalisasi gula dapat terjadi selama penyimpanan jangka panjang, terutama pada suhu rendah atau ketika sirup didinginkan setelah persiapan. Pertumbuhan mikroba (bakteri, jamur, khamir) dipromosikan oleh kandungan gula tinggi dan air, sehingga pengawet antimikroba sangat penting (Uddin *et al.*, 2016). Oksidasi, terutama dari bahan obat yang sensitif terhadap oksigen atau cahaya, dapat dicegah dengan penambahan antioksidan dan penyimpanan di wadah gelap yang tertutup rapat (Arora & Sharma, 2024).

7.4.2 Efektivitas Gula sebagai Pengawet dan Mekanisme Antimikrobanya

Kandungan gula tinggi dalam sirup berfungsi sebagai pengawet alami melalui berbagai mekanisme. Osmolalitas tinggi gula mengurangi ketersediaan air untuk pertumbuhan mikroba (*water activity*), menghambat multiplikasi bakteri dan jamur (Arora & Sharma, 2024). Dalam sirup, jika kandungan gula mencapai konsentrasi jenuh atau supersaturated (>80% berat), pertumbuhan

mikroba menjadi sangat terhambat (Arora & Sharma, 2024). Namun, konsentrasi gula yang lebih rendah (50-70%) memerlukan pengawet tambahan untuk memastikan keamanan mikrobiologi produk (Arora & Sharma, 2024). Pengawet sintetis seperti parabenol atau sorbat kalium sering ditambahkan sebagai penjamin keamanan mikrobiologi, terutama jika sirup akan disimpan pada suhu ruang atau digunakan untuk jangka waktu yang lama (Uddin *et al.*, 2016).

7.4.3 Stabilitas Elikzir dan Peran Etanol sebagai Pengawet

Kandungan etanol dalam eliksir secara signifikan meningkatkan stabilitas melalui efek pengawet. Etanol dalam konsentrasi 5-40% menghambat pertumbuhan sebagian besar bakteri dan jamur, memberikan perlindungan intrinsik terhadap kontaminasi mikrobiologi (Binson *et al.*, 2019). Selain itu, etanol meningkatkan kelarutan bahan obat yang hidrofobik dan mencegah presipitasi atau kristalisasi (Adepu, S., & Ramakrishna, S. (2021). Elikzir umumnya menunjukkan stabilitas yang lebih baik dibandingkan sirup dalam penyimpanan jangka panjang, terutama untuk bahan obat yang sensitif terhadap air (Arora & Sharma, 2024). Namun, etanol dapat memicu penguapan selama penyimpanan, mengubah konsentrasi relatif komponen, sehingga wadah yang tertutup rapat dan penyimpanan pada suhu terkontrol sangat penting (Arora & Sharma, 2024).

7.4.4 Stabilitas Tingtur dan Pengujian Stabilitas Akselerasi

Tingtur menunjukkan stabilitas yang sangat baik ketika kandungan etanolnya tinggi (>45%), karena etanol memberikan perlindungan antimikroba yang kuat. Zat aktif dalam tingtur yang

diekstrak dari bahan botani umumnya stabil dalam alkohol, meskipun beberapa senyawa seperti alkaloid atau glikosida mungkin mengalami perubahan perlahan-lahan (Arora & Sharma, 2024). Pengujian stabilitas akselerasi untuk tingtur dilakukan pada suhu meningkat (40°C) selama waktu yang ditetapkan (biasanya 6-12 bulan) untuk memprediksi stabilitas jangka panjang. Parameter yang dipantau mencakup perubahan warna, kejernihan, kadar zat aktif (melalui analisis kromatografi), dan aktivitas biologis. Data stabilitas ini memberikan dasar untuk menentukan tanggal kadaluarsa produk dan rekomendasi penyimpanan (Uddin *et al.*, 2016).

7.5 Aplikasi Klinis dan Pengguna Khusus

7.5.1 Penggunaan Sirup dalam Terapi Pediatri dan Manajemen Dosis

Sirup adalah bentuk sediaan pilihan utama untuk pemberian obat pada pasien pediatri, terutama bayi dan anak-anak usia dini yang tidak dapat menelan tablet atau kapsul (Lodhi *et al.*, 2022). Rasa manis alami sirup meningkatkan kepatuhan pasien dan mengurangi kesulitan administrasi obat pada anak-anak sehingga diharapkan tujuan terapi dapat tercapai (Danaei *et al.*, 2018). Fleksibilitas dosis adalah keuntungan utama sirup, memungkinkan perhitungan dosis yang akurat berdasarkan berat badan atau usia anak melalui pengukuran volume yang tepat. Sirup anak-anak umumnya mengandung dosis rendah bahan obat per satuan volume

(misalnya 5 mL) untuk memudahkan perhitungan dosis. Pelabelan yang jelas dengan dosis yang direkomendasikan untuk berbagai kelompok usia sangat penting untuk keselamatan pasien (Reddy *et al.*, 2024).

7.5.2 Elikzir dalam Kombinasi Obat dan Formulasi Multi-Ingredient

Elikzir sangat bermanfaat untuk formulasi yang mengandung beberapa bahan obat yang memiliki kelarutan berbeda dalam air. Sistem pelarut dalam elikzir (campuran etanol-air dan ko-solven) dapat melarutkan bahan obat dengan kelarutan air rendah yang mungkin sulit diformulasikan dalam sediaan cair (Glba *et al.*, 2023). Banyak elikzir pediatri menggabungkan beberapa obat aktif (misalnya vitamin, antihistamin, dekonjestan) dalam satu formulasi untuk kemudahan penggunaan. Rasa dan aroma dalam elikzir dapat disesuaikan untuk meningkatkan penerimaan kombinasi rasa obat yang mungkin tidak disukai. Stabilitas yang baik dari elikzir membuatnya cocok untuk obat-obatan yang memerlukan penyimpanan jangka panjang (Arora & Sharma, 2024).

7.5.3 Tingtur dalam Fitofarmasi dan Pengobatan Herbal Tradisional

Tingtur memainkan peran penting dalam fitofarmasi dan pengobatan herbal tradisional, menyediakan cara yang efisien untuk mengekstrak dan menyampaikan komponen aktif dari bahan botani. Konsentrasi zat aktif dalam tingtur lebih tinggi dibandingkan dengan infusa atau dekok tradisional, memungkinkan pemberian dosis yang lebih kecil dan presisi yang lebih baik. Tingtur komersial yang

distandardisasi memastikan konsistensi potensi dari *batch* ke *batch*, penting untuk efikasi terapeutik yang dapat diprediksi (Reddy *et al.*, 2024). Banyak sistem pengobatan tradisional, termasuk ayurveda dan pengobatan tiongkok tradisional, memanfaatkan tingtur sebagai sarana penyediaan obat herbal (Arora & Sharma, 2024). Penelitian klinis yang berkembang tentang efektivitas herbal mendukung penggunaan tingtur yang terstandarisasi sebagai agen terapeutik yang valid.

7.5.4 Pertimbangan Khusus untuk Pasien Geriatri dan Kondisi Medis Khusus

Sirup dan eliksir sangat bermanfaat untuk pasien geriatri yang sering mengalami kesulitan menelan atau memiliki fungsi kognitif terganggu. Pengurangan volume obat yang dibutuhkan per dosis dibandingkan dengan suspensi dapat meningkatkan kepatuhan pada populasi lansia. Untuk pasien dengan kondisi medis khusus seperti diabetes, sirup bebas gula atau eliksir dengan pemanis alternatif dapat digunakan (Arora & Sharma, 2024). Pasien dengan masalah hati atau yang mengonsumsi inhibitor CYP450 harus menggunakan eliksir dengan hati-hati karena kandungan etanol mereka dapat berinteraksi dengan metabolisme obat (Greenhalgh *et al.*, 2022). Monitoring ketat terhadap efektivitas dan efek samping sangat penting ketika sirup atau eliksir digunakan pada pasien dengan kondisi tertentu (Binson *et al.*, 2019).

7.6 Latihan Soal

1. Jelaskan perbedaan komposisi dan karakteristik fisikokimia antara sirup, eliksir, dan tingtur, serta diskusikan bagaimana perbedaan ini mempengaruhi aplikasi klinis masing-masing sediaan!
2. Analisis mekanisme pengawetan dalam sirup farmasi dan jelaskan peran gula sebagai pengawet alami serta kapan pengawet sintetis tambahan diperlukan!
3. Rancang formulasi sirup pediatri untuk analgetik-antipiretik dengan mempertimbangkan pemilihan gula, pengawet, rasa, dan parameter stabilitas untuk memastikan penerimaan pasien dan keamanan!
4. Bandingkan proses produksi sirup, eliksir, dan tingtur, serta identifikasi tahap-tahap kritis dalam setiap proses yang memerlukan kontrol kualitas ketat!
5. Diskusikan strategi optimasi stabilitas untuk eliksir yang mengandung bahan obat sensitif terhadap oksidasi, dengan mempertimbangkan pemilihan pelarut, antioksidan, dan kondisi penyimpanan!

Bab 8: Sediaan Likuid Steril

8.1 Pengertian dan Karakteristik Sediaan Likuid Steril

Sediaan likuid steril merupakan salah satu bentuk sediaan farmasi yang memiliki persyaratan paling ketat dibandingkan dengan sediaan farmasi lainnya. Sediaan likuid steril didefinisikan sebagai sediaan farmasi berbentuk cair yang bebas dari semua mikroorganisme hidup, baik dalam bentuk vegetatif maupun spora. Definisi ini menekankan bahwa sterilitas adalah syarat mutlak artinya tidak ada ambiguitas tentang derajat kesterilan; suatu sediaan harus sepenuhnya steril atau tidak memenuhi syarat.

Setidaknya ada tujuh karakteristik dasar untuk sediaan likuid steril (Akers, 2010) yaitu:

1. Aman (bebas dari bahan yang bersifat toksik)
2. Steril (bebas mikroorganisme yaitu tidak mengandung bakteri, jamur, virus, maupun spora dalam jumlah apapun)
3. Bebas pirogen (tidak mengandung bahan yang dapat menyebabkan demam (pirogen/endotoksin bakteri))
4. Bebas partikel asing (tidak mengandung partikulat/ partikel terlihat yang dapat memasuki sirkulasi sistemik)
5. Stabil (secara kimia, fisika dan mikrobiologi)
6. Kompatibel (formulasi, kemasan, pelarut yang lain)
7. Tonisitas (isotonis dengan cairan tubuh)

Pemahaman yang mendalam tentang konsep, formulasi, dan teknologi pembuatan sediaan cair steril sangat diperlukan bagi seorang farmasis agar dapat berkontribusi optimal dalam menjamin keamanan dan efektivitas terapi pasien. Sediaan likuid steril meliputi sediaan parenteral, sediaan tetes mata, sediaan tetes telinga dan larutan irigasi. Pada bab ini akan dijelaskan khusus terkait sediaan likuid parenteral terkait definisi, klasifikasi, komponen penyusun, persyaratan, kemasan, metode sterilisasi, kontrol kualitas, dan stabilitas sediaan.

8.1.1 Definisi dan Klasifikasi Sediaan Parenteral

Menurut Farmakope Indonesia (Menkes RI, 2020), sediaan parenteral adalah sediaan yang ditujukan untuk penyuntikan melewati kulit atau batas jaringan eksternal lain, dimana zat aktif yang diberikan dengan adanya gravitasi atau kekuatan, mengalir langsung ke pembuluh darah, organ, atau jaringan. Sediaan injeksi adalah sediaan yang ditujukan untuk pemberian parenteral, dapat dikonstitusi atau diencerkan dahulu menjadi sediaan sebelum digunakan. Sediaan ini harus memenuhi kriteria ketat untuk memastikan keselamatan pasien, termasuk bebas dari kontaminasi mikroba dan bebas dari pirogen. Istilah "parenteral" berasal dari kata Yunani "para" (di luar) dan "enteron" (usus), yang berarti pemberian obat selain peroral yang menekankan sifat unik dari rute pemberian obat ini (Allen, 2018).

Sediaan parenteral atau injeksi dapat diklasifikasikan berdasarkan rute pemberian, jumlah volume dan bentuk fisik.

8.1.1.1 Klasifikasi berdasarkan rute pemberian

Obat dapat disuntikkan ke berbagai bagian atau organ di tubuh kita termasuk melalui sendi (*intraarticular*), area cairan sendi (*intra synovial*), kolom spinal (*intraspinal*), cairan spinal (*intrathecal*), arteri (*intra-arterial*), dan pada saat keadaan darurat bisa melalui jantung (*intracardiac*). Akan tetapi secara umum, mayoritas rute pemberian sediaan parenteral terbagi atas intravena (*intravenous*, IV), intramuskular (*intramuscular*, IM), subkutan (*subcutaneous*, SC), dan intradermal (*intradermal*, ID). Setiap rute memiliki karakteristik dan persyaratan formulasi yang berbeda (Bhalerao et al., 2024).

a. *Intravena (IV)*

Sediaan intravena diberikan langsung ke dalam pembuluh darah vena, sehingga obat masuk ke sirkulasi sistemik tanpa melalui *first-pass effect*. Keunggulan utamanya adalah onset kerja yang sangat cepat (umumnya dalam hitungan detik hingga menit) dan bioavailabilitas 100%. Pemberian sediaan injeksi secara intravena dapat dilakukan untuk volume kecil sampai besar (Tabel 1). Sediaan intravena pada dasarnya harus berupa larutan dalam air yang dapat bercampur dengan sirkulasi darah dan tidak mengendap. Jika terjadi endapan maka dapat menyebabkan penyumbatan mikrokapiler paru dan menghambat aliran darah. Emulsi lemak dapat diberikan melalui IV (misalnya Intralipid 20%) sebagai sumber kalori dan asam lemak esensial untuk pasien yang memerlukan nutrisi parenteral. Emulsi ini diberikan melalui vena perifer atau vena sentral secara infusi (Allen, 2018).

Tabel 1. Jenis injeksi secara intravena

Jenis IV	Karakteristik	Contoh
Bolus IV	Volume kecil (1–20 mL), diberikan cepat (< 1 menit)	Epinefrin 0,1%; furosemid 10 mg/mL
IV Drip (Infus)	Volume besar (100–1000 mL), diberikan lambat (30–240 min)	NaCl 0,9%; Ringer Laktat; Dekstrosa 5%
IV <i>Piggyback</i>	100–250 mL, ditambahkan ke jalur infus utama	Antibiotik dalam NaCl 100 mL

b. Intramuskular (IM)

Injeksi intramuskular diberikan ke dalam jaringan otot (muskulus), biasanya di deltoid, vastus lateralis, atau gluteus maximus.. Volume sediaan yang disuntikkan melalui intramuskular sangat terbatas, secara umum maksimum 5 mL pada daerah gluteal dan 2 mL pada bagian deltoid lengan. Sediaan larutan dalam air maupun minyak atau bentuk suspensi dapat diberikan secara intramuskular. Onset kerja berlangsung lebih lambat dari IV tetapi lebih cepat dari rute subkutan, bergantung pada perfusi otot dan formulasi sediaan. Obat dalam larutan akan lebih cepat diabsorpsi daripada bentuk suspensi, dan obat dalam larutan air lebih cepat diabsorpsi daripada larutan dalam minyak (Allen, 2018). pH sediaan

IM dapat lebih lebar (3,5–10,5) dibandingkan IV karena jaringan otot memiliki kapasitas buffer yang lebih besar.

c. Subkutan (SC)

Injeksi subkutan diberikan ke dalam jaringan lemak di bawah kulit (hipodermis). Absorpsi berlangsung lambat dan konstan, menjadikannya ideal untuk obat-obat yang memerlukan kadar darah stabil dalam jangka panjang, seperti insulin dan heparin berat molekul rendah. Sediaan yang diinjeksikan melalui subkutan menunjukkan onset kerja yang lebih lambat dibandingkan IV dan IM. Daerah penyuntikan untuk SC umumnya adalah lengan, kaki dan abdomen (Jones, 2008). Bentuk sediaan larutan dalam minyak atau bentuk suspensi dalam air akan lebih lambat diabsorpsi dibandingkan bentuk larutan dalam air. Volume sediaan yang dapat disuntikkan sangat terbatas yaitu 1,3 mL. Jika melebihi volume tersebut maka akan menimbulkan tekanan yang menyakitkan (Allen, 2018).

d. Intradermal (ID)

Sejumlah zat dapat disuntikkan secara efektif ke dalam korium, lapisan vaskular kulit di bawah epidermis. Zat-zat ini termasuk berbagai agen untuk penentuan diagnostik, desensitisasi, atau imunisasi. Umumnya tempat untuk injeksi ID adalah anterior lengan bawah. Biasanya, hanya sekitar 0,2 mL, jumlah volume maksimal yang dapat diberikan dengan cara ini (Aulton & Taylor, 2018).

8.1.1.2 Klasifikasi berdasarkan jumlah volume

Berdasarkan Farmakope Indonesia maka sediaan injeksi dibagi atas 2 yaitu sediaan injeksi intravena volume besar dan sediaan injeksi volume kecil. Sediaan *Larutan Intravena volume besar* adalah injeksi volume besar dosis tunggal untuk intravena yang dikemas dalam wadah bertanda volume lebih dari 100 ml. *Injeksi volume kecil* adalah injeksi yang dikemas dalam wadah bertanda volume 100 ml atau kurang.

Tabel 2. Contoh sediaan injeksi volume besar dan volume kecil

Kategori	Volume	Kemasan
Injeksi volume kecil	≤ 100 mL	Ampul, vial, <i>prefilled syringe</i> , <i>cartridge</i>
Injeksi volume besar	> 100 mL	Kantong plastik infus, botol kaca 250–1000 mL

8.1.1.3 Klasifikasi berdasarkan bentuk sediaan

Farmakope Indonesia membagi sediaan injeksi menjadi 5 istilah sediaan berdasarkan bentuk fisiknya yaitu:

1. Injeksi [nama zat aktif]: sediaan cair yang berupa bahan obat atau larutannya, contohnya Injeksi Vitamin C;
2. [Nama zat aktif] untuk Injeksi: sediaan padat kering atau cairan pekat dengan atau tanpa penambahan bahan pembawa yang sesuai, menghasilkan larutan yang memenuhi persyaratan untuk injeksi, contohnya *Cefotaxime Sodium* Serbuk Injeksi;

3. Injeksi Emulsi [nama zat aktif]: sediaan cair zat aktif terlarut atau terdispersi pada media emulsi yang sesuai, contohnya Propofol *Emulsion Injection*;
4. Injeksi Suspensi [nama zat aktif]: sediaan cair dari padatan tersuspensi pada media cair yang sesuai, contohnya Injeksi Suspensi *Cortisone Acetate*;
5. [Nama zat aktif] untuk Suspensi Injeksi: sediaan padat kering yang dengan penambahan pembawa yang sesuai menghasilkan larutan yang memenuhi persyaratan untuk suspensi injeksi, contohnya *Paclitaxel for Injectable Suspension*.

8.1.2 Komponen Utama Sediaan Likuid Steril

Sediaan likuid steril terdiri dari beberapa komponen penting yang harus dipilih dengan cermat untuk memastikan stabilitas dan keamanan produk. Komponen utama mencakup bahan aktif farmasi (*active pharmaceutical ingredient/API*) dan pelarut atau pembawa (*solvent* atau *vehicle*), beberapa sediaan mengandung bahan tambahan pengawet, penyangga (*buffer*), bahan untuk menyesuaikan tonisitas, penstabil, dan antioksidan untuk tujuan tertentu (Bhagat et al., 2024). Jumlah bahan tambahan harus seminimal mungkin yang ditambahkan, dan penggunaannya tidak boleh mengorbankan stabilitas, bioavailabilitas, keamanan, atau efikasi bahan aktif.

8.1.2.1 Zat Aktif (*Active pharmaceutical ingredient, API*)

Zat aktif dalam sediaan steril harus memenuhi persyaratan yang lebih ketat dibandingkan sediaan non-steril. Kriteria penting yang harus dipertimbangkan antara lain kelarutan dalam air, stabilitas terhadap panas dan sterilisasi, inkompatibilitas dengan

eksipien, sifat korosi terhadap wadah, serta potensi toksisitas pada pemberian parenteral.

8.1.2.2 Pembawa atau Pelarut

Semua formulasi parenteral dapat diformulasikan menggunakan pembawa/pelarut berair, minyak atau hidroalkohol. Hal ini ditentukan (sebagian) oleh kelarutan yang diperlukan dari zat aktif dalam formulasi dan jenis formulasi yang diinginkan. Pembawa/pelarut air yang umum digunakan adalah air untuk injeksi.

Air untuk injeksi adalah air dengan tingkat kemurnian yang sangat tinggi sesuai standar farmakope terkait metode produksi dan kemurniannya. Air, tentu saja, dapat ditoleransi dengan baik oleh tubuh dan merupakan pelarut untuk berbagai macam zat aktif. Untuk obat-obatan yang kurang larut dalam air, pelarut non-air yang larut dalam air seperti etanol, gliserol atau propilen glikol mungkin ditambahkan sebagai ko-pelarut untuk meningkatkan kelarutan zat obat tersebut. Konsentrasi ko-pelarut yang digunakan harus cukup untuk membuat obat larut dalam formulasi tetapi tidak boleh mengiritasi atau beracun untuk pasien. Untuk obat yang tidak larut dalam air dan larut dalam minyak dapat menggunakan pembawa minyak seperti minyak jagung, minyak wijen, minyak biji kapas dan jenis minyak nabati lainnya yang memenuhi persyaratan (Jones, 2008).

8.1.2.3 Bahan Pengawet

Pengawet antimikroba ditambahkan ke sediaan injeksi yang didesain untuk penggunaan dosis ganda. Untuk produk ini biasanya dikemas dalam vial kaca atau *catridges* dengan karet septum sintetik

yang dapat disuntik beberapa kali untuk mengambil dosis obat. Bahan pengawet ditambahkan untuk menghambat pertumbuhan mikororganisme yang mungkin masuk selama pengambilan obat yang berulang kali (Aulton & Taylor, 2018).

Tabel 3. Bahan Pengawet yang Digunakan dalam Sediaan Parenteral

Jenis bahan pengawet	Konsentrasi yang digunakan dalam sediaan parenteraln (%b/v)
Benzalkonium klorida	0,01
Asam benzoat	0,17
Benzil alkohol	1 - 2
Klorobutanol	0,1 – 0,5
Klorokresol	0,1
Kresol	0,15 – 0,3
Metil/ Propil paraben	0,2

8.1.2.4 Antioksidan

Banyak zat aktif rentan mengalami degradasi oksidatif, sehingga antioksidan diperlukan untuk melindungi kestabilannya. Antioksidan bekerja dengan cara bereaksi dengan oksigen (*oxygen scavenger*) atau menghambat reaksi rantai oksidasi.

Tabel 4. Contoh antioksidan dalam sediaan parenteral

Jenis antioksidan	Konsentrasi yang digunakan dalam sediaan parenteral
Asam askorbat (vitamin C)	0,01 – 0,1% (b/v)
Alfa tokoferol (vitamin E)	0,001 – 0,05% (v/v)
Butil hidroksitoluen (BHT)	0,0002 – 0,03 % (b/v)
Butil hidroksianisol (BHA)	0,0002 – 0,03 % (b/v)
Natrium metabisulfit	0,01 – 0,1% (b/v)

8.1.2.5 Pengatur pH dan Larutan penyangga (*buffer*)

Produk parenteral harus memiliki pH antara 3,0 dan 9,0 sebelum pemberian; nilai pH di atas atau di bawah kisaran ini terlalu korosif dan akan menyebabkan kerusakan jaringan di lokasi suntikan. pH dari suatu formulasi parenteral dapat disesuaikan dengan zat pengasam atau pengalkali. Zat pengasam termasuk asam klorida, asam sitrat, dan asam sulfat. Zat pengalkali termasuk natrium bikarbonat, natrium sitrat, dan natrium hidroksida (Aulton & Taylor, 2018). Larutan penyangga (*buffer*) umumnya disertakan dalam formulasi parenteral untuk mengontrol pH dari formulasi tersebut yang akan mempertahankan kelarutan obat selama umur simpan sediaan dan meningkatkan stabilitas kimia zat aktif. Contoh *buffer* yang sering digunakan termasuk asam asetat/ natrium asetat, asam sitrat/ natrium sitrat, dan natrium fosfat/ disodium fosfat (Jones, 2008).

8.1.2.6 Zat Pengisotonis

Idealnya, pemberian sediaan parenteral dan khususnya pemberian sediaan secara IV harus isotonik (sekitar 291 mOsmol/L) untuk menghindari potensi kerusakan. Namun, banyak produk parenteral yang dirancang untuk pemberian IV bersifat hipertonik. Disarankan agar formulasi parenteral yang dirancang untuk pemberian IV tidak bersifat hipotonik. Oleh karena itu, larutan hipotonik harus dibuat isotonik dengan penambahan senyawa yang akan meningkatkan tekanan osmotik larutan. Biasanya natrium klorida atau dekstrosa digunakan untuk tujuan ini.

8.1.3 Persyaratan Kemurnian dan Sterilitas

Salah satu persyaratan paling kritis untuk sediaan liquid steril adalah murni dari mikroba. Produk harus bebas dari semua mikroorganisme patogen dan harus bebas dari pirogen, yaitu zat yang menyebabkan demam (Iteriteka & Kumar, 2024).

Pirogen paling umum adalah lipopolisakarida (*lipopolysaccharide*, LPS) dari membran luar bakteri gram-negatif, tetapi juga dapat berasal dari komponen dinding sel bakteri gram-positif dan jamur.

8.1.4 Kemasan dan Penanganan

Sediaan likuid steril dikemas dalam wadah yang sesuai. Ada enam jenis kemasan yang dapat digunakan untuk sediaan likuid steril yaitu (1) ampul kaca, (2) vial (kaca/plastik), (3) jarum suntik yang sudah terisi sebelumnya (*prefilled syringe*) kaca/plastik, (4) *catridges* kaca, (5) botol (kaca/plastik) dan (6) kantong plastik. Pemilihan sistem kemasan tidak hanya bergantung pada

kompatibilitas dengan formulasi produk dan kenyamanan bagi konsumen, tetapi juga pada integritas penutup kemasan (*container closure integrity*) untuk memastikan pemeliharaan sterilitas selama masa simpan produk (Akers, 2010).

8.2 Proses Sterilisasi Sediaan Likuid

Sterilisasi adalah proses yang bertujuan untuk menghilangkan semua bentuk kehidupan mikroba, termasuk spora bakteri yang paling tahan panas (Decolibus et al., 2023). Berbagai metode sterilisasi dapat diterapkan untuk memastikan bahwa sediaan parenteral bebas dari kontaminasi mikroba. Ada lima metode yang sudah teruji di mana bahan baku farmasi dan sediaan farmasi dapat disterilkan: (1) sterilisasi panas basah; (2) sterilisasi panas kering; (3) sterilisasi filtrasi; (4) sterilisasi dengan paparan radiasi pengion; dan (5) sterilisasi dengan gas (Jones, 2008). Yang paling umum digunakan untuk sterilisasi sediaan likuid adalah sterilisasi panas basah, sterilisasi radiasi pengion dan sterilisasi dengan filtrasi dalam lingkungan aseptik.

8.2.1 Sterilisasi Panas Basah

Sterilisasi terminal melibatkan sterilisasi produk final setelah pengisian dalam wadah akhir. Metode yang paling umum adalah sterilisasi panas basah (*moist heat sterilization*) menggunakan uap jenuh dalam alat autoklaf pada suhu 115°C – 126,5°C selama 15 - 30 menit, semakin tinggi suhu yang digunakan maka waktu sterilisasi akan semakin singkat (Allen, 2018). Sterilisasi dengan

panas basah terutama digunakan untuk mensterilkan bahan yang tahan terhadap panas (dalam kondisi siklus sterilisasi) dan dapat ditembus oleh uap atau kelembapan (Jones, 2008).

8.2.2 Sterilisasi Radiasi Ionisasi

Radiasi ionisasi, terutama sinar gamma dan sinar elektron (*e-beam*), merupakan alternatif penting untuk produk yang sensitif terhadap panas. Keuntungan sterilisasi radiasi termasuk penetrasi yang baik ke dalam kemasan tertutup dan tidak meninggalkan residu kimia. Namun, beberapa produk dapat mengalami degradasi oleh radiasi ionisasi, khususnya produk biologi seperti insulin, yang menunjukkan penurunan aktivitas setelah paparan radiasi gamma (Bergh et al., 2023). Dosis radiasi yang umum digunakan dalam proses sterilisasi sediaan parenteral adalah 25kGy.

8.2.3 Sterilisasi Membran Filtrasi

Sterilisasi membran filtrasi melibatkan pemisahan mikroorganisme dari formulasi menggunakan membran filter dengan ukuran pori 0,22 mikron (*sterilizing-grade filter*). Metode ini digunakan untuk produk yang tidak dapat mentoleransi panas atau radiasi, seperti beberapa protein biologis. Namun, sterilisasi membran memberikan jaminan sterilitas yang lebih rendah dibandingkan dengan sterilisasi terminal (Decolibus et al., 2023).

8.2.4 Validasi Proses Sterilisasi

Validasi proses sterilisasi adalah persyaratan regulasi yang ketat dan melibatkan penggunaan indikator biologis (*biological indicators*) yang mengandung spora bakteri yang paling tahan terhadap kondisi sterilisasi (Salgar et al., 2023). Pada sterilisasi uap,

spora dari strain *Bacillus stearothermophilus* / *Geobacillus stearothermophilus* yang sesuai biasanya digunakan karena ketahanannya terhadap metode sterilisasi ini. Dalam panas kering, biasanya digunakan spora *Bacillus subtilis* atau *Bacillus atrophaeus*. Dengan radiasi pengion, digunakan spora dari strain *Bacillus* yang sesuai, termasuk *B. pumilus*, *B. stearothermophilus*, dan *B. Subtilis*. Untuk validasi sterilisasi dengan metode filtrasi dapat menggunakan spora *Pseudomonas diminuta*. Validasi memastikan bahwa setiap siklus sterilisasi menghasilkan reduksi 6 logaritmik dalam jumlah mikroorganisme (Allen, 2018; Aulton & Taylor, 2018).

8.3 Penghilangan Pirogen dan Kontaminasi

8.3.1 Sumber dan Jenis Pirogen

Pirogen adalah zat yang menyebabkan demam ketika masuk ke dalam tubuh melalui rute parenteral (Jan, 2024). Pirogen eksogen (*exogenous pyrogens*) berasal dari mikroorganisme dan lingkungan eksternal, sementara pirogen endogen (*endogenous pyrogens*) diproduksi oleh sistem imun tubuh sendiri sebagai respons terhadap masuknya pirogen eksogen. Jenis pirogen yang paling penting secara klinis adalah lipopolisakarida (*LPS*) dari bakteri gram-negatif, lipoteikhoat (*LTA*) dari bakteri gram-positif, peptidoglikan dari dinding sel bakteri, dan glukana beta (*beta-glucan*) dari jamur. Endotoksin adalah jenis pirogen yang berasal dari bakteri gram negatif merupakan zat yang kuat, toksik, sangat stabil, dan terdapat dalam banyak bahan farmasi serta pada permukaan yang

bersentuhan dengan sediaan parenteral. Endotoksin larut dalam air, dapat melewati filter 0,2 μm , tidak hancur dengan autoklaf, dan tidak larut dalam pelarut organik. Endotoksin sangat sulit dihilangkan dalam sediaan akhir. Oleh karena itu, prosedur difokuskan pada penghilangan endotoksin selama proses pembuatan (Allen, 2018).

8.3.2 Pengujian Pirogen dan Endotoksin

Pengujian untuk kontaminasi pirogen secara konvensional dilakukan menggunakan tes demam kelinci (*rabbit pyrogen test*, RPT), di mana obat disuntikkan ke dalam vena telinga kelinci dan peningkatan suhu tubuh diukur. Namun, tes ini mahal, memakan waktu, dan melibatkan penggunaan hewan (He et al., 2024). Alternatif modern termasuk *Limulus Amebocyte Lysate (LAL)* test, yang menggunakan sel amebosit dari kepiting tapal kuda (*Limulus polyphemus*) untuk mendeteksi endotoksin, dan *Monocyte Activation Test (MAT)*, yang mengukur pelepasan sitokin dari monosit manusia yang teraktivasi oleh pirogen.

8.3.3 Teknik Depirogenasi

Depirogenasi adalah proses penghilangan pirogen dari sediaan farmasi dan sangat penting untuk memastikan keamanan produk untuk administrasi parenteral (Salama & Mobarez, 2015). Metode depirogenasi meliputi: (1) pemanasan kering (*dry heat*) pada suhu tinggi (250°C atau lebih) selama waktu yang ditentukan, yang merupakan metode paling efektif untuk penghilangan pirogen; (2) penggunaan bahan kimia tertentu yang dapat menginaktivasi pirogen; (3) pembilasan alat menggunakan air untuk injeksi; dan (4)

seleksi bahan baku berkualitas tinggi dan prosedur manufaktur yang ketat untuk meminimalkan kontaminasi pirogen sejak awal.

8.3.4 Strategi Kontrol Kontaminasi Pirogen

Pengendalian dapat mencakup parameter dan atribut yang terkait dengan zat aktif, eksipien dan bahan dan komponen produk obat, kondisi operasional fasilitas dan peralatan, pengawasan dalam proses, spesifikasi produk jadi, dan metode terkait serta frekuensi pemantauan dan pengendalian. Strategi kontrol kontaminasi untuk mencegah kontaminasi pirogen meliputi: (1) pemilihan dan pengendalian bahan baku; (2) desain fasilitas industri yang sesuai dengan standar CPOB; (3) pelatihan staf yang ketat; (4) penggunaan air berkualitas farmasi (*purified water* atau *water for injection*) yang telah diproses; dan (5) pemantauan lingkungan yang teratur untuk memastikan kondisi keamanan yang optimal.

8.4 Kontrol Kualitas dan Pengujian Sediaan Likuid Steril

8.4.1 Pengujian Sterilitas dan Mikrobiologis

Pengujian sterilitas adalah pengujian yang paling penting untuk sediaan liquid steril dan melibatkan inkubasi sampel dalam media pertumbuhan yang sesuai untuk mendeteksi kehadiran mikroorganisme. Dua metode utama yang diakui dan distandarisasi farmakope yaitu filtrasi membran dan inokulasi langsung. Media pertumbuhan yang digunakan yaitu *Soybean Casein Digest Medium* (SCDM), digunakan terutama untuk pertumbuhan bakteri dan jamur

aerobik, dan Media Thioglikolat Cair (*Fluid Thioglycolate Medium*, FTM), menciptakan lingkungan dengan oksigen rendah yang cocok untuk deteksi mikroorganisme anaerob (Menkes RI, 2020). Namun, pengujian sterilitas konvensional memerlukan waktu 10-14 hari, yang dapat menunda rilis produk. Saat ini metode pengujian sterilitas yang lebih cepat, seperti uji bioluminesen ATP yang diamplifikasi, telah dikembangkan untuk memberikan hasil dalam waktu yang lebih singkat sambil tetap mempertahankan akurasi.

8.4.2 Pengujian Integritas Wadah-Penutup

Integritas wadah-penutup (*container closure integrity*, CCI) adalah ukuran kemampuan sistem penutup wadah untuk mencegah masuknya kontaminan mikroba selama penyimpanan dan distribusi terhadap kontaminan potensial. Kontaminan yang berpotensi melewati penghalang penutupan wadah meliputi mikroorganisme, gas reaktif, dan zat-zat lain. Sistem wadah-penutup harus dapat mempertahankan kesterilan dan kualitas dari produk farmasi steril sepanjang umur simpan produk (Ewan, et al., 2015). Pengujian CCI dapat dilakukan menggunakan 2 kategori metode yaitu deterministik dan probabilistik. Metode deterministik kurang rentan terhadap kesalahan dan memberikan hasil kuantitatif. Metode probabilistik memiliki ketidakpastian yang lebih besar dalam hasil pengujian dan mencakup metode pengujian yang lebih tradisional (Gladd, 2014). Metode deterministik mencakup tes konduktivitas listrik dan kapasitansi (*electrical conductivity and capacitance test*), analisis ruang gas berbasis laser (*laser-based gas headspace analysis*), ekstraksi massa (*mass extraction*), penurunan tekanan (*pressure*

decay), gas pelacak (*tracer gas vacuum mode*), penurunan vakum (*vacuum decay*), uji pelepasan sinar (*corona discharge testing*). Metode probabilistik terdiri dari pemeriksaan tantangan mikroba (*microbial challenge by immersion*), uji cairan penelusur (*dye ingress*), uji gelembung (*bubble test*) (Brown et al., 2017).

8.4.3 Pengujian Identitas dan Kemurnian

Sediaan likuid steril harus diuji untuk identitas bahan aktif farmasi menggunakan metode kromatografi atau spektroskopi yang sesuai. Kemurnian juga harus dipastikan dengan mendeteksi dan mengukur tingkat pengotor, termasuk produk degradasi yang mungkin terbentuk selama manufaktur atau penyimpanan. *High-Performance Liquid Chromatography (HPLC)* adalah metode analitik pilihan untuk banyak sediaan likuid steril.

8.4.4 Parameter Fisikokimia

Parameter fisikokimia penting lainnya yang diuji termasuk pH, osmolalitas, dan kejernihan visual (*clarity*). pH harus berada dalam kisaran yang ditentukan untuk memastikan stabilitas dan kompatibilitas dengan jaringan tubuh. Osmolalitas harus sesuai dengan standar fisiologis untuk meminimalkan efek samping lokal. Kejernihan visual dimulai dengan pemeriksaan langsung terhadap kehadiran partikel terlihat atau kekeruhan dalam produk.

8.5 Stabilitas dan Penyimpanan Sediaan Likuid Steril

8.5.1 Studi Stabilitas Dipercepat dan Jangka Panjang

Stabilitas sediaan likuid steril harus dievaluasi melalui studi dipercepat (*accelerated stability studies*) dan studi jangka panjang (*long-term stability studies*) sesuai dengan pedoman ICH Q1A. Studi akselerasi melibatkan penyimpanan sampel pada kondisi suhu dan kelembaban yang meningkat untuk mempercepat degradasi, yang memungkinkan prediksi umur simpan dalam waktu yang lebih singkat. Studi jangka panjang melibatkan penyimpanan sampel pada kondisi suhu yang lebih rendah (biasanya 25°C/60% RH) selama periode yang lebih lama, biasanya hingga 3 tahun.

Pengujian stabilitas harus mencakup hal-hal berikut sebagai fungsi waktu dan suhu penyimpanan:

- Atribut fisik, kimia, biologis, dan mikrobiologis
- Kandungan pengawet (antimikroba dan/atau antioksidan)
- Uji fungsionalitas (gaya pelepasan dan geser) untuk produk yang dikemas dalam wadah suntik dan *catridges*.

8.5.2 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Stabilitas

Beberapa kondisi dan faktor yang dapat mempengaruhi stabilitas sediaan likuid steril, termasuk: (1) suhu penyimpanan; (2) paparan cahaya, khususnya sinar ultraviolet (*UV*) dan cahaya tampak; (3) kelembaban relatif; (4) kehadiran oksigen; (5) komposisi wadah dan material pengemasan; (6) pH formulasi; (7) kontaminasi mikrobiologi; dan (8) penanganan selama distribusi. Kontrol faktor-

faktor ini sangat penting untuk mempertahankan kualitas produk selama umur simpan yang ditentukan (Simpson & Schaefer, 2023).

8.5.3 Kondisi Penyimpanan dan Transportasi

Sediaan likuid steril harus disimpan pada kondisi yang tepat sesuai dengan instruksi pabrikan, yang dapat berkisar dari penyimpanan pada suhu ruangan (25°C) hingga penyimpanan pada suhu dingin (2-8°C) atau dalam pendingin dalam (*ultra-cold storage*) pada suhu di bawah -20°C untuk produk biologis tertentu. Selama transportasi, produk harus dilindungi dari paparan kondisi ekstrem yang dapat mengorbankan stabilitas.

8.5.4 Penetapan Umur Simpan

Sediaan likuid steril umumnya dapat berupa sediaan yang langsung pakai (*ready to use*) ataupun hasil produk yang direkonstitusi. Untuk sediaan yang langsung pakai, penetapan umur simpan (*shelf life*) sediaan likuid steril dilakukan dengan melakukan uji stabilitas di industri, dapat berupa stabilitas dipercepat ataupun jangka panjang. Untuk produk likuid steril yang direkonstitusi (diracik), umur simpan (*beyond use date*) biasanya ditentukan berdasarkan pengujian kestabilan setelah bercampur dengan pelarut ataupun produk likud steril yang lain. Penetapan umur simpan yang tepat untuk produk steril yang diracik sangat penting untuk memastikan keamanan dan efikasi produk. *Beyond use date* harus berdasarkan data stabilitas yang tersedia, sifat fisikokimia bahan aktif, dan kondisi penyimpanan yang digunakan. Pedoman dari farmakope, informasi brosur obat dari industri dan literatur peer-

reviewed dapat membantu dalam penetapan umur simpan yang aman.

8.6 Latihan Soal

1. Jelaskan perbedaan antara sterilisasi terminal dan sterilisasi membran dalam konteks sediaan liquid steril. Kapan setiap metode sebaiknya digunakan?
2. Diskusikan pentingnya penghilangan pirogen (*depyrogenation*) dalam proses manufaktur sediaan parenteral. Apa perbedaan antara pirogen eksogen dan endogen?
3. Bandingkan tiga metode pengujian untuk deteksi endotoksin: *Rabbit Pyrogen Test*, *Limulus Amebocyte Lysate*, dan *Monocyte Activation Test*. Apa keuntungan dan kerugian masing-masing?
4. Jelaskan parameter kualitas kritis (*Critical Quality Attributes*) yang harus dipantau dalam sediaan likuid steril selama studi stabilitas.
5. Bagaimana komposisi wadah dan material pengemasan dapat mempengaruhi stabilitas sediaan likuid steril? Berikan contoh spesifik.

Bab 9: Evaluasi dan Stabilitas Sediaan Liquid

9.1 Definisi dan Konsep Dasar Evaluasi Sediaan Liquid

9.1.1 Sediaan *Liquid* dalam Formulasi Farmasi

Sediaan *liquid dosage forms* atau bentuk cair merupakan bentuk farmasi yang paling luas digunakan dalam praktik klinis karena kemudahan administrasi, terutama untuk pasien pediatri dan geriatri yang mengalami kesulitan menelan (Mota et al., 2024). Sediaan *liquid* mencakup berbagai jenis seperti larutan (*solutions*), suspensi (*suspensions*), emulsi (*emulsions*), dan sirup (*syrups*), dengan setiap jenis memiliki karakteristik fisikokimia unik yang memerlukan pendekatan evaluasi dan stabilitas yang berbeda (Venturi et al., 2024). Sediaan *liquid* oral memungkinkan fleksibilitas dalam pemberian dosis, meningkatkan palatabilitas melalui penambahan perasa dan pemanis, dan memfasilitasi absorpsi obat yang lebih cepat dibandingkan bentuk solid dalam beberapa kasus (Mota et al., 2024). Namun, sediaan *liquid* juga menghadapi tantangan unik dalam hal stabilitas fisikokimia dan mikrobiologi yang lebih kompleks dibandingkan dengan bentuk solid (Simon et al., 2022).

9.1.2 Parameter Evaluasi Sediaan *Liquid*

Parameter evaluasi sediaan *liquid* mencakup aspek-aspek fisik, kimia, dan mikrobiologis yang harus dinilai secara konsisten untuk memastikan kualitas dan keamanan produk selama masa simpan (Venturi et al., 2024). Aspek fisik meliputi penampilan visual, warna, bau, transparansi, serta sifat-sifat reologis seperti viskositas dan sedimentation behavior (Mota et al., 2024). Aspek kimia mencakup pengukuran pH, osmolalitas, dan terutama kadar obat (*assay*) menggunakan metode analitik yang valid seperti *High-Performance Liquid Chromatography* (HPLC) (Venturi et al., 2024). Aspek mikrobiologis meliputi uji pertumbuhan mikroba, efektivitas sistem pengawet, dan keamanan mikrobiologi secara keseluruhan (Simon et al., 2022). Pengujian stabilitas mencakup monitoring parameter-parameter ini pada interval waktu yang telah ditentukan selama periode penyimpanan, baik di bawah kondisi stres akselerasi maupun kondisi penyimpanan normal (Mitrevska et al., 2025).

9.1.3 Standar dan Panduan Evaluasi

Evaluasi sediaan *liquid* harus mengikuti standar internasional yang ditetapkan oleh organisasi-organisasi seperti *International Conference on Harmonisation* (ICH), *United States Pharmacopeia* (USP), dan *European Pharmacopoeia* (Ph. Eur.) (Parrenne et al., 2023). Panduan ICH Q1A(R2) menetapkan kondisi penyimpanan untuk pengujian stabilitas akselerasi ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ dan $75\% \pm 5\%$ relative humidity) dan jangka panjang ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ dan $60\% \pm 5\%$ RH) (Mitrevska et al., 2025). Periode pengujian

biasanya mencakup interval waktu: 0, 1, 2, 3, 6, 9, dan 12 bulan, dengan beberapa studi diperpanjang hingga 24 atau 36 bulan (Simon et al., 2022). Penetapan *beyond-use date* (BUD) atau masa berlaku sediaan ditentukan berdasarkan data stabilitas yang diperoleh, dengan mempertimbangkan hasil pengujian dan margin keamanan yang sesuai (Mota et al., 2024).

9.1.4 Manfaat dan Tantangan Evaluasi Sediaan *Liquid*

Evaluasi sediaan *liquid* yang komprehensif memastikan bahwa produk mempertahankan efektivitas terapeutik, keamanan, dan kualitas selama seluruh periode penyimpanan (Venturi et al., 2024). Evaluasi yang detail memungkinkan identifikasi awal degradasi obat, perubahan stabilitas colloidal, atau pertumbuhan mikroba yang tidak diinginkan (Simon et al., 2022). Tantangan utama dalam evaluasi sediaan *liquid* adalah kompleksitas sistem multi-komponen, interaksi antara obat dan excipient yang dapat mempengaruhi stabilitas, serta kebutuhan untuk validasi metode analitik yang sensitive dan specific (Parrenne et al., 2023). Sediaan *liquid* juga lebih rentan terhadap variabilitas kondisi penyimpanan dan lingkungan, sehingga memerlukan monitoring yang lebih ketat selama distribusi dan penggunaan di lapangan (Mitrevska et al., 2025).

9.2 Pengujian Sifat Fisik dan Karakterisasi Sediaan *Liquid*

9.2.1 Pengujian Penampilan Visual dan Organoleptik

Pengujian organoleptik merupakan evaluasi awal yang penting dalam menilai kualitas sediaan *liquid*, mencakup observasi terhadap penampilan visual, warna, transparansi, dan ada tidaknya partikel asing atau endapan (Venturi et al., 2024). Larutan yang jernih harus tetap jernih atau semi-jernih selama penyimpanan, sementara suspensi harus mempertahankan distribusi partikel yang homogen tanpa terbentuk cake yang keras di dasar wadah (Alfagih et al., 2023). Perubahan warna selama penyimpanan dapat mengindikasikan degradasi fotokimia atau reaksi oksidatif dari obat atau excipient (Mota et al., 2024). Bau yang tidak menyenangkan atau timbulnya bau fermentasi dapat mengindikasikan pertumbuhan mikroba atau degradasi bahan kimia (Simon et al., 2022). Pengujian transparansi menggunakan spektrofotometri dapat memberikan ukuran kuantitatif dari *turbidity* atau kekeruhan solusi (Venturi et al., 2024).

9.2.2 Pengukuran pH dan Osmolalitas

Pengukuran pH merupakan parameter kritis dalam evaluasi sediaan *liquid* karena pH mempengaruhi stabilitas obat, aktivitas sistem pengawet, dan toleransi jaringan mukosa (Mota et al., 2024). Pengukuran pH dilakukan menggunakan pH meter yang telah dikalibrasi dengan buffer standar pada suhu $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ (Venturi et al., 2024). Untuk sediaan yang dimaksudkan untuk administrasi oral,

pH umumnya berkisar antara 3.0-6.5 untuk meminimalkan iritasi dan memaksimalkan kenyamanan pasien (Parrenne et al., 2023). Osmolalitas adalah pengukuran jumlah total partikel terlarut dalam solusi dan penting untuk sediaan yang akan diberikan secara parenteral atau melalui rute mukosa (Mota et al., 2024). Sediaan hipotonik (osmolalitas rendah) dapat menyebabkan lisis sel, sedangkan sediaan hipertonik dapat menyebabkan *crenation* (Mitrevska et al., 2025).

9.2.3 Pengujian Viskositas dan Sifat Reologis

Viskositas merupakan ukuran dari tahanan cairan terhadap aliran dan merupakan parameter penting dalam menentukan palatabilitas, kemudahan penyeruan, dan stabilitas suspensi (Alfagih et al., 2023). Viskositas diukur menggunakan viscometer rotasional pada kecepatan geser tertentu, dan hasil dapat dinyatakan dalam centipoise (cP) atau pascal-second (Pa·s) (Venturi et al., 2024). Sediaan dengan viskositas yang terlalu rendah mungkin tidak cukup untuk menjaga partikel tetap tersuspensi, sementara viskositas yang terlalu tinggi dapat menyulitkan pemberian, terutama melalui syringe atau enteral feeding tubes (Mota et al., 2024). Sediaan *liquid* dapat menunjukkan perilaku Newtonian (viskositas konstan terhadap kecepatan geser) atau non-Newtonian (seperti *shear-thinning* atau *thixotropic*) (Simon et al., 2022).

9.2.4 Pengujian Sedimentation Volume dan Redispersibility

Untuk suspensi, pengujian *sedimentation volume* mengukur volume endapan yang terbentuk sebagai persentase dari volume total suspensi setelah periode waktu tertentu (biasanya 24 jam) (Alfagih

et al., 2023). Suspensi yang stabil menunjukkan sedimentation volume mendekati 1 (minimal settling), sedangkan nilai yang rendah mengindikasikan pengendapan cepat dan risiko cake formation (Venturi et al., 2024). *Redispersibility* diuji dengan mengguncang wadah dengan cara yang telah dispesifikasi untuk memastikan suspensi dapat terdispersi kembali dengan mudah menjadi distribusi homogen (Mota et al., 2024). Suspensi yang baik harus dapat terdispersi dengan penggocokan ringan dalam beberapa detik hingga menit, bukan memerlukan penggocokan yang kuat atau berkepanjangan (Simon et al., 2022).

9.3 Pengujian Stabilitas Kimia dan Metode Analitik

9.3.1 Pengembangan Metode Analitik Stability-Indicating

Metode analitik yang digunakan untuk pengujian stabilitas harus bersifat *stability-indicating*, artinya metode tersebut mampu mendeteksi dan memisahkan obat dari produk degradasinya dengan jelas dan spesifik (Parrenne et al., 2023). *High-Performance Liquid Chromatography* (HPLC) adalah metode pilihan utama karena sensitivitas, spesifisitas, dan kemampuannya untuk memberikan informasi kuantitatif tentang kadar obat dan produk degradasi (Venturi et al., 2024). Pengembangan metode HPLC melibatkan seleksi kolom yang tepat (biasanya C18 reversed-phase), optimasi komposisi fase mobile, penetapan panjang gelombang deteksi yang sesuai, dan temperature kolom (Mota et al., 2024).

Validasi metode harus mencakup parameter-parameter seperti linearity, accuracy, precision, specificity, dan robustness sesuai dengan panduan ICH Q2(R1) (Parrenne et al., 2023).

9.3.2 Pengujian Forced Degradation dan Stabilitas

Pengujian *forced degradation* dilakukan untuk mengidentifikasi produk degradasi potensial dan memvalidasi kemampuan metode analitik untuk mendeteksinya (Venturi et al., 2024). Stres kondisi yang digunakan mencakup: (1) hidrolisis asam dengan HCl 1 M pada 60°C selama 24-72 jam, (2) hidrolisis basa dengan NaOH 1 M pada 60°C selama 24-72 jam, (3) oksidasi dengan H₂O₂ 3% pada 60°C, (4) stress thermal pada 80°C selama 24-72 jam, dan (5) stress fotolitik menggunakan lampu UV-A dan UV-B (Parrenne et al., 2023). Hasil pengujian forced degradation membantu mengidentifikasi pathway degradasi yang relevan dan produk-produk degradasi yang dapat terbentuk dalam kondisi penyimpanan normal (Mota et al., 2024). Kondisi stres yang dirancang dengan baik akan menghasilkan degradasi 10-30% dari obat, memungkinkan deteksi yang jelas dari produk degradasi tanpa degradasi total dari obat (Simon et al., 2022).

9.3.3 Data Stabilitas dan Penetapan Shelf Life

Data stabilitas dari pengujian akselerasi dan jangka panjang dianalisis menggunakan model regresi linear untuk menentukan kemungkinan penurunan kadar obat selama waktu (Venturi et al., 2024). *Shelf life* atau masa berlaku ditentukan sebagai waktu ketika konsentrasi obat menurun menjadi 90% dari nilai awalnya (pada 90% CI), dengan mengekstrapolasi dari data yang diperoleh (Mota

et al., 2024). Untuk sediaan oral, data dari kondisi akselerasi (40°C/75% RH) biasanya digunakan untuk estimasi awal, diikuti dengan konfirmasi menggunakan data jangka panjang (25°C/60% RH) (Mitrevska et al., 2025). Jika degradasi mengikuti kinetika orde pertama (yang paling umum), persamaan Arrhenius dapat digunakan untuk memprediksi shelf life pada kondisi penyimpanan yang ditargetkan (Parrenne et al., 2023).

9.3.4 Monitoring Produk Degradasi dan Impuritas

Penetapan spesifikasi untuk produk degradasi dan impuritas lainnya penting untuk memastikan keamanan dan kualitas produk (Venturi et al., 2024). Menurut panduan ICH Q3B(R2), produk degradasi individual tidak boleh melebihi 0.1% dan total produk degradasi tidak boleh melebihi 0.2% (untuk kebanyakan obat), kecuali ada rasionalisasi khusus (Mota et al., 2024). *Related substances* atau impuritas terkait seperti starting material, intermediate, atau produk samping dari proses sintesis juga harus dipantau dan dikhususkan sesuai dengan spesifikasi yang ditetapkan (Parrenne et al., 2023). Penggunaan *chromatographic fingerprinting* dapat memberikan gambaran lengkap dari semua komponen dalam sediaan dan membantu mengidentifikasi perubahan yang tidak terduga selama penyimpanan (Simon et al., 2022).

9.4 Pengujian Stabilitas Mikrobiologi

9.4.1 Uji Efektivitas Sistem Pengawet

Uji efektivitas sistem pengawet (*Antimicrobial Effectiveness Test*, AET) didasarkan pada USP <51> dan Ph. Eur. 2.6.12 untuk mengevaluasi kemampuan sistem pengawet dalam menginhibisi atau membunuh mikroorganisme yang ditentukan (Simon et al., 2022). Pengujian melibatkan inokulasi sediaan dengan suspensi standar dari mikroorganisme tertentu (bakteri dan ragi) dengan inokulum awal sekitar 10^6 - 10^7 CFU/mL (Mota et al., 2024). Reduksi jumlah mikroba diukur pada interval waktu yang ditentukan (hari 0, 7, 14, 21, dan 28), dengan target reduksi logaritmik yang ditentukan untuk setiap waktu sampling (Venturi et al., 2024). Hasil yang diterima menunjukkan bahwa sistem pengawet secara efektif mengurangi beban mikrobial sesuai dengan kriteria yang ditetapkan (Parrenne et al., 2023).

9.4.2 Pengujian Kontaminasi Mikroba dan Pertumbuhan

Pengujian kontaminasi mikroba dilakukan pada semua sampel sediaan pada waktu sampling tertentu untuk mendeteksi adanya pertumbuhan mikroba yang tidak diinginkan (Simon et al., 2022). Metode yang digunakan mencakup *microbial enumeration* (penghitungan total bakteri dan ragi) sesuai USP <61> dan *testing for specified microorganisms* (pengujian kehadiran *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, dll.) sesuai USP <62> (Mota et al., 2024). Sediaan oral tidak harus steril, tetapi harus memenuhi spesifikasi untuk *non-sterile pharmaceutical*

products dengan batas bakteri $< 10^4$ CFU/g dan batas ragi/kapang $< 10^3$ CFU/g (Venturi et al., 2024). Sediaan yang akan diberikan melalui rute parenteral harus memenuhi standar sterilitas yang lebih ketat (Mitrevska et al., 2025).

9.4.3 Stabilitas Mikrobiologi Jangka Panjang

Monitoring stabilitas mikrobiologi jangka panjang dilakukan pada interval waktu yang sama dengan pengujian stabilitas kimia untuk memastikan bahwa pertumbuhan mikroba tidak terjadi selama periode penyimpanan (Simon et al., 2022). Sediaan dengan sistem pengawet yang efektif harus tetap mempertahankan profil mikrobiologi yang aman sepanjang periode penyimpanan yang didefinisikan (Mota et al., 2024). Jika pertumbuhan mikroba terdeteksi pada interval mana pun, ini mengindikasikan kegagalan sistem pengawet dan memerlukan investigasi mengenai penyebabnya, yang dapat mencakup interaksi obat-pengawet, degradasi pengawet, atau kondisi penyimpanan yang tidak terkontrol (Venturi et al., 2024).

9.4.4 Stabilitas In-Use dan Periode Penggunaan

Untuk sediaan yang direkomendasikan untuk digunakan selama periode waktu tertentu setelah pembukaan (in-use stability), pengujian tambahan diperlukan untuk memastikan stabilitas mikrobiologi dan kimia selama periode penggunaan ini (Simon et al., 2022). Pengujian ini mensimulasikan kondisi penggunaan nyata, seperti sediaan yang disimpan pada suhu kamar dalam wadah yang telah dibuka, dan diambil sampel pada interval yang ditentukan (Mota et al., 2024). Batas konsentrasi obat yang diterima

untuk in-use stability biasanya lebih luas daripada untuk penyimpanan tutup (misalnya, 85-115% untuk in-use daripada 90-110% untuk penyimpanan tutup) untuk mengakomodasi variabilitas kondisi penggunaan (Parrenne et al., 2023).

9.5 Integrasi Data Stabilitas dan Strategi Penyimpanan

9.5.1 Analisis Komprehensif Data Stabilitas

Integrasi semua data stabilitas dari pengujian fisik, kimia, dan mikrobiologi memerlukan pendekatan holistik yang mempertimbangkan tidak hanya kriteria penerimaan individual tetapi juga korelasi antara parameter-parameter ini (Venturi et al., 2024). Jika degradasi kimia diobservasi, stabilitas mikrobiologi juga harus dievaluasi dengan cermat karena produk degradasi dapat mempengaruhi efektivitas pengawet (Simon et al., 2022). Demikian pula, jika parameter fisik seperti pH atau viskositas berubah signifikan, ini dapat mengindikasikan degradasi excipient yang juga dapat mempengaruhi stabilitas obat (Mota et al., 2024). Analisis korelasi antara parameter-parameter ini membantu mengidentifikasi mekanisme degradasi utama dan memandu formulasi reformulasi jika diperlukan (Parrenne et al., 2023).

9.5.2 Penetapan Kondisi Penyimpanan yang Optimal

Berdasarkan data stabilitas, kondisi penyimpanan yang optimal ditetapkan untuk memastikan maintenance kualitas produk selama shelf life (Venturi et al., 2024). Sediaan *liquid* yang sensitif

terhadap temperatur harus disimpan di refrigerator (2-8°C), sedangkan sediaan yang stabil pada suhu ambient dapat disimpan pada kondisi room temperature (15-25°C atau 25°C) (Mota et al., 2024). Perlindungan dari cahaya (*light protection*) diperlukan untuk obat-obat yang sensitif terhadap fotodegradasi, menggunakan wadah gelap atau botol coklat (Mitrevska et al., 2025). Informasi penyimpanan yang jelas harus dicantumkan pada label produk, termasuk pernyataan seperti "Store at room temperature" atau "Store in a cool, dark place" (Simon et al., 2022).

9.5.3 Periode Penyimpanan dan Beyond-Use Date

Beyond-use date (BUD) atau tanggal kedaluwarsa ditetapkan berdasarkan data stabilitas yang diperoleh dan margin keamanan yang sesuai (Venturi et al., 2024). Untuk produk komersial yang stabil, BUD biasanya 24-36 bulan dari tanggal produksi (Mota et al., 2024). Untuk sediaan yang disiapkan secara extemporaneous (*compounded formulations*) di farmasi, BUD biasanya lebih pendek, berkisar dari 7-90 hari tergantung pada sifat sediaan dan bukti stabilitas (Simon et al., 2022). Sediaan powder for suspension yang perlu direkonstitusi biasanya memiliki BUD yang lebih panjang dalam bentuk kering (seringkali 24-36 bulan), tetapi BUD yang jauh lebih pendek (7-14 hari) setelah direkonstitusi (Parrenne et al., 2023).

9.5.4 Penyimpanan Transportasi dan Monitoring Kondisi

Penyimpanan dan transportasi harus mempertahankan kondisi yang telah ditetapkan untuk melindungi sediaan dari stress thermal dan lingkungan yang dapat mengkompromikan

stabilitas (Mitrevska et al., 2025). Penggunaan packaging yang sesuai seperti blister packs, amber glass bottles, atau cardboard boxes dengan insulasi termal membantu melindungi produk selama transportasi (Venturi et al., 2024). Monitoring kondisi penyimpanan menggunakan temperature data loggers atau humidity monitors dapat memberikan dokumentasi bahwa produk telah dijaga dalam kondisi yang sesuai sepanjang distribusi (Mota et al., 2024). Penetapan time-out-of-storage limits atau batas waktu maximum yang boleh produk berada di luar kondisi penyimpanan yang direkomendasikan membantu memastikan integritas produk (Mitrevska et al., 2025).

9.6 Latihan Soal

1. Jelaskan pentingnya pengembangan metode analitik *stability-indicating* dalam pengujian stabilitas sediaan *liquid*. Apa perbedaan antara metode analitik *stability-indicating* dan metode non-stability-indicating, dan mengapa perbedaan ini penting?
2. Diskusikan parameter-parameter evaluasi sediaan *liquid* yang harus dipantau selama pengujian stabilitas. Bagaimana perubahan pada setiap parameter dapat mengindikasikan degradasi produk atau kegagalan formulasi?
3. Jelaskan bagaimana data stabilitas dari pengujian akselerasi (40°C/75% RH) dapat digunakan untuk memprediksi shelf life

pada kondisi penyimpanan ambient (25°C/60% RH). Apa asumsi-asumsi yang mendasari ekstrapolasi ini?

4. Diskusikan pentingnya pengujian efektivitas sistem pengawet dalam menjamin keamanan mikrobiologi sediaan *liquid*. Bagaimana standar USP <51> mendefinisikan kriteria penerimaan untuk uji efektivitas pengawet?
5. Jelaskan konsep *beyond-use date* (BUD) dan bagaimana BUD ditetapkan berdasarkan data stabilitas. Apa perbedaan antara BUD untuk sediaan komersial dan BUD untuk sediaan extemporaneous yang disiapkan di farmasi?

Bab 10: Aspek Industri dan Regulasi

10.1 Kerangka Regulasi Farmasi Global

10.1.1 Organisasi Regulasi dan Otoritas Farmasi Utama

Industri farmasi global diatur oleh berbagai badan regulasi (*regulatory authorities*) yang memiliki tanggung jawab untuk memastikan keamanan, kemanjuran (*efficacy*), dan kualitas produk farmasi sebelum dan sesudah pemasaran (Gomase *et al.*, 2025). Badan regulasi utama di dunia mencakup *Food and Drug Administration* (FDA) di Amerika Serikat, *European Medicines Agency* (EMA) di Uni Eropa, *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA) di Jepang, *Central Drugs Standard Control Organization* (CDSCO) di India, dan *National Medical Products Administration* (NMPA) di China (Pal *et al.*, 2025). Setiap otoritas regulasi memiliki pendekatan yang unik namun berbagi tujuan umum untuk melindungi kesehatan publik melalui penilaian menyeluruh terhadap data keamanan dan kemanjuran (Gomase *et al.*, 2025). Koordinasi dan harmonisasi antara lembaga-lembaga ini dilakukan melalui *International Council for Harmonisation* (ICH), yang menetapkan standar internasional untuk persyaratan regulasi farmasi (Gomase *et al.*, 2025).

10.1.2 Panduan Regulasi dan Standar Internasional

Berbagai panduan regulasi dan standar internasional telah dikembangkan untuk memberikan kerangka kerja yang konsisten bagi pengembangan dan persetujuan produk farmasi (Wasiullah *et al.*, 2025). *Good Laboratory Practices* (GLP) mengatur standar untuk studi praklinis (*preclinical studies*) untuk memastikan keandalan dan integritas data yang dihasilkan dari penelitian laboratorium (Wasiullah *et al.*, 2025). *Good Clinical Practices* (GCP) menetapkan standar etika dan ilmiah untuk penelitian klinis yang melibatkan manusia sebagai subjek penelitian (Wasiullah *et al.*, 2025). *Current Good Manufacturing Practices* (cGMP) mendefinisikan persyaratan untuk desain, pemantauan, dan pengendalian proses manufaktur farmasi untuk memastikan konsistensi kualitas produk (Ahmed, 2024). Standar-standar ini, bersama dengan panduan spesifik dari ICH seperti ICH Q9 (*Quality Risk Management*) dan ICH Q10 (*Pharmaceutical Quality System*), membentuk fondasi untuk pengembangan farmasi yang teratur dan efisien (Gomase *et al.*, 2025).

10.1.3 Variasi Regulasi Regional dan Implikasinya

Meskipun tujuan dasar regulasi farmasi serupa di berbagai wilayah, terdapat perbedaan signifikan dalam persyaratan spesifik dan pendekatan peraturan yang diadopsi oleh berbagai otoritas (Pal *et al.*, 2025). FDA di Amerika Serikat menekankan pendekatan berbasis bukti ilmiah yang ketat dengan fokus pada demonstrasi keamanan dan kemanjuran melalui uji klinis yang terstruktur (Pal *et al.*, 2025). EMA di Eropa menggunakan proses evaluasi yang

mencakup penetapan standar kualitas yang sangat tinggi dan mempertimbangkan aspek etika secara ekstensif (Gomase *et al.*, 2025). CDSCO di India mengintegrasikan persyaratan internasional dengan prioritas lokal seperti keterjangkauan dan ketersediaan obat (Pal *et al.*, 2025). Perbedaan-perbedaan ini menghasilkan implikasi praktis yang signifikan bagi pengembang obat, termasuk kebutuhan untuk menyesuaikan strategi pengembangan dan generasi data untuk memenuhi persyaratan regulasi yang berbeda-beda di berbagai pasar (Gomase *et al.*, 2025).

10.1.4 Harmonisasi Internasional dan Regulasi yang Terus Berkembang

Upaya harmonisasi internasional melalui ICH telah berhasil mengurangi redundansi dalam persyaratan regulasi dan mempercepat pengembangan obat global (Gomase *et al.*, 2025). Namun, regulasi farmasi terus berkembang untuk mengadopsi teknologi baru dan terapi inovatif seperti terapi gen (*gene therapy*), terapi sel (*cell therapy*) dan produk berbasis bioteknologi lainnya (Gomase *et al.*, 2025). Otoritas regulasi juga mengintegrasikan pendekatan baru seperti *Quality by Design* (QbD) yang menekankan pemahaman mendalam terhadap faktor-faktor penting yang mempengaruhi kualitas produk (Duarte *et al.*, 2025). Kolaborasi berkelanjutan antara badan regulasi, industri farmasi, dan akademisi sangat penting untuk memastikan bahwa kerangka regulasi tetap relevan dan mendukung inovasi sambil mempertahankan standar keamanan tertinggi (Gomase *et al.*, 2025).

10.2 *Good Manufacturing Practices* (GMP) dan Standar Industri

10.2.1 Prinsip-Prinsip cGMP dan Persyaratan Manufaktur

Current Good Manufacturing Practices (cGMP) adalah fondasi sistem jaminan kualitas dalam industri farmasi, menetapkan persyaratan yang ketat untuk desain, pemantauan, dan pengendalian proses manufaktur (Ahmed, 2024). Prinsip-prinsip utama cGMP mencakup pendokumentasian lengkap dari setiap tahap proses produksi, validasi peralatan manufaktur, dan pelatihan karyawan yang memadai (Ahmed, 2024). Penerapan cGMP memastikan bahwa produk farmasi diproduksi secara konsisten dan sesuai dengan standar kualitas yang telah ditetapkan, meminimalkan risiko kontaminasi, pencampuran produk, dan kesalahan lainnya (Ahmed, 2024). Audit reguler dan inspeksi fasilitas manufaktur merupakan bagian integral dari kepatuhan cGMP, memungkinkan identifikasi dan perbaikan segera terhadap penyimpangan atau masalah non-kepatuhan (Ahmed, 2024).

10.2.2 Fasilitas Manufaktur dan Kontrol Lingkungan

Fasilitas manufaktur farmasi harus dirancang dan dioperasikan sesuai dengan standar cGMP yang ketat, termasuk kontrol lingkungan yang ketat untuk mencegah kontaminasi (Ahmed, 2024). Klasifikasi ruangan berdasarkan standar ISO menentukan tingkat kontrol partikulat dan mikrobiologis yang diperlukan untuk berbagai operasi manufaktur (Ahmed, 2024). Sistem HVAC (*heating, ventilation, and air conditioning*) harus

dirancang dan divalidasi untuk mempertahankan kondisi lingkungan yang optimal, termasuk *temperature* dan *humidity* yang terkontrol (Zeb *et al.*, 2025). Monitoring lingkungan berkelanjutan melalui pemantauan partikulat dan mikrobiologis memastikan bahwa kondisi lingkungan tetap berada dalam parameter yang ditetapkan (Zeb *et al.*, 2025).

10.2.3 Dokumentasi, Validasi Proses, dan Pelatihan Karyawan

Dokumentasi yang komprehensif adalah persyaratan kritis dalam manufaktur farmasi, mencakup riwayat setiap batch produk dari bahan baku hingga produk jadi (*batch records*), prosedur operasi standar (*Standard Operating Procedures – SOPs*), dan laporan validasi (Shukla *et al.*, 2025). Validasi proses adalah studi ilmiah yang membuktikan bahwa proses manufaktur secara konsisten menghasilkan produk yang memenuhi spesifikasi kualitas yang telah ditetapkan (Zeb *et al.*, 2025). Pelatihan karyawan yang memadai adalah komponen penting dari kepatuhan cGMP, memastikan bahwa semua personel memahami peran mereka dalam menjaga kualitas produk (Wasiullah *et al.*, 2025). Program pelatihan berkelanjutan dan penilaian kompetensi karyawan memastikan bahwa pengetahuan dan keterampilan tetap terkini (Wasiullah *et al.*, 2025).

10.2.4 Pengendalian Perubahan dan Tindakan Perbaikan Pencegahan

Sistem pengendalian perubahan (*change control*) memastikan bahwa setiap perubahan dalam proses, peralatan, atau fasilitas dievaluasi secara menyeluruh untuk dampaknya terhadap

kualitas produk sebelum implementasi (Ahmed, 2024). Proses ini melibatkan identifikasi risiko, evaluasi dampak, dan pengembangan strategi mitigasi untuk memastikan bahwa perubahan tidak mengurangi kualitas produk (Ahmed, 2024). Sistem tindakan perbaikan dan pencegahan (CAPA – *Corrective and Preventive Actions*) memungkinkan industri farmasi untuk mengidentifikasi akar penyebab masalah kualitas dan mengimplementasikan solusi untuk mencegah pengulangan (Shukla *et al.*, 2025).

10.3 Proses Pengembangan dan Persetujuan Produk Farmasi

10.3.1 Tahapan Pengembangan Obat dan Studi Praklinis

Pengembangan obat mencakup beberapa tahapan yang dimulai dari penemuan obat (*drug discovery*) dan studi praklinis sebelum memasuki uji coba klinis pada manusia (Pal *et al.*, 2025). Studi praklinis melibatkan pengujian keamanan dan farmakologi dasar menggunakan model laboratorium dan hewan untuk mengevaluasi potensi toksisitas dan mekanisme kerja obat (Pal *et al.*, 2025). Data dari studi praklinis membentuk dasar untuk permohonan uji coba klinis awal pada manusia, dengan dokumen permohonan (*Investigational New Drug – IND application*) yang komprehensif diajukan ke otoritas regulasi (Pal *et al.*, 2025). Penilaian risiko-manfaat dilakukan untuk memastikan bahwa risiko potensial terhadap subjek penelitian manusia dapat dibenarkan oleh potensi manfaat terapeutik (Pal *et al.*, 2025).

10.3.2 Uji Coba Klinis dan Fase Pengembangan

Uji coba klinis pada manusia umumnya dilakukan dalam tiga fase sebelum permohonan persetujuan pemasaran (*marketing authorization*) (Pal *et al.*, 2025). Fase I berfokus pada keselamatan dan farmakokinetik, melibatkan sejumlah kecil sukarelawan sehat untuk menentukan dosis maksimum yang ditoleransi (Pal *et al.*, 2025). Fase II mengevaluasi keamanan dan kemanjuran awal pada pasien dengan penyakit target, memberikan bukti awal bahwa obat memiliki aktivitas biologis yang diinginkan (Pal *et al.*, 2025). Fase III melibatkan uji coba terandomisasi berskala besar untuk mengkonfirmasi kemanjuran, memantau efek samping, dan membandingkan obat dengan standar perawatan yang ada (Pal *et al.*, 2025). Data ketat dari ketiga fase ini membentuk dasar untuk permohonan persetujuan pemasaran yang komprehensif (Pal *et al.*, 2025).

10.3.3 Permohonan Persetujuan Pemasaran dan Proses Evaluasi Regulasi

Permohonan persetujuan pemasaran (*Marketing Authorization Application – MAA* di Eropa atau *New Drug Application – NDA* di Amerika Serikat) adalah dokumen yang sangat komprehensif yang mencakup semua data dari studi praklinis dan klinis, informasi tentang manufaktur dan pengendalian, dan rencana untuk pemantauan keselamatan pasca-pemasaran (Pal *et al.*, 2025). Otoritas regulasi mengevaluasi aplikasi ini melalui proses penilaian mendalam yang melibatkan keahlian multidisiplin dalam kimia, farmakologi, toksikologi, dan biostatistika (Gomase *et al.*,

2025). Proses penilaian biasanya memakan waktu beberapa bulan hingga bertahun-tahun tergantung pada kompleksitas produk dan ketersediaan data (Pal *et al.*, 2025). Program akselerasi seperti *Priority Review*, *Fast Track*, *Breakthrough Therapy*, dan *Accelerated Approval* memungkinkan percepatan proses evaluasi untuk obat-obat yang mengatasi kebutuhan medis yang belum terpenuhi (Gomase *et al.*, 2025).

10.3.4 Persetujuan Pemasaran Bersyarat dan Pengawasan Pasca-Pemasaran

Untuk obat-obat yang mengatasi kebutuhan medis serius atau penyakit langka, persetujuan pemasaran bersyarat (*conditional approval*) dapat diberikan berdasarkan bukti yang kurang lengkap daripada biasanya, dengan persyaratan untuk menyelesaikan studi pasca-persetujuan (Pal *et al.*, 2025). Pengawasan pasca-pemasaran (*post-marketing surveillance*) melalui sistem farmakovigilans yang kuat memastikan bahwa efek samping yang sebelumnya tidak terdeteksi dapat diidentifikasi dan ditindaklanjuti dengan cepat (Pal *et al.*, 2025). Industri farmasi berkewajiban melaporkan efek samping yang serius kepada otoritas regulasi, yang dapat menghasilkan perubahan labeling produk atau pencabutan persetujuan jika risiko melebihi manfaat (Pal *et al.*, 2025).

10.4 Jaminan Kualitas dan Pengendalian Mutu

10.4.1 Sistem Jaminan Kualitas Komprehensif

Sistem jaminan kualitas (*quality assurance*) yang komprehensif melampaui pengendalian kualitas tradisional dan mencakup semua aspek operasi industri farmasi, mulai dari pemilihan pemasok hingga pemantauan produk dalam penggunaan klinis (Shukla *et al.*, 2025). Filosofi jaminan kualitas modern menekankan konsep *Quality by Design* (QbD), yang mengintegrasikan pemahaman ilmiah tentang produk dan proses sejak awal pengembangan (Duarte *et al.*, 2025). Pendekatan ini melibatkan identifikasi atribut kualitas kritis (*Critical Quality Attributes – CQAs*), atribut material kritis (*Critical Material Attributes – CMAs*), dan parameter proses kritis (*Critical Process Parameters – CPPs*) yang mempengaruhi kualitas produk akhir (Duarte *et al.*, 2025). Melalui desain eksperimental dan analisis risiko, hubungan antara variabel ini dipahami, memungkinkan pengembangan proses yang lebih *robust* dan *predictable* (Duarte *et al.*, 2025).

10.4.2 Pengendalian Mutu dan Pengujian Produk

Pengendalian mutu (*quality control*) melibatkan pengujian sistem untuk memverifikasi bahwa produk farmasi memenuhi spesifikasi kualitas yang telah ditetapkan (Shukla *et al.*, 2025). Pengujian produk farmasi mencakup evaluasi parameter fisik, kimia, dan mikrobiologis sesuai dengan standar farmakope seperti *United States Pharmacopeia* (USP) atau *European Pharmacopoeia* (Ph.

Eur) (Shukla *et al.*, 2025). Tes yang diperlukan mencakup uji identitas untuk memverifikasi kehadiran bahan aktif, uji kemurnian untuk mendeteksi impuritas, uji potensi untuk memverifikasi kadar bahan aktif, dan uji mikrobiologis untuk mendeteksi kontaminasi (Shukla *et al.*, 2025). Pengujian stabilitas akselerasi dan jangka panjang dilakukan untuk menentukan *shelf life* produk dan kondisi penyimpanan yang tepat (Shukla *et al.*, 2025).

10.4.3 Validasi dan Pengambilan Sampel Kualitas

Validasi adalah bukti ilmiah yang terdokumentasi dengan baik bahwa sistem akan secara konsisten menghasilkan produk yang memenuhi standar kualitas yang telah ditentukan (Zeb *et al.*, 2025). Validasi proses melibatkan pengumpulan dan analisis data dari setidaknya tiga batch berturut-turut produksi normal untuk menunjukkan bahwa proses secara konsisten memenuhi spesifikasi (Zeb *et al.*, 2025). Pengambilan sampel kualitas (*quality by sampling*) melibatkan rencana pengambilan sampel statistik yang memastikan bahwa produk dapat dievaluasi secara akurat untuk mematuhi spesifikasi dengan tingkat kepercayaan yang tinggi (Shukla *et al.*, 2025). Sistem pengambilan sampel yang tepat meminimalkan risiko menerima batch yang tidak sesuai sambil menghindari penolakan batch yang sebenarnya memenuhi spesifikasi (Shukla *et al.*, 2025).

10.4.4 Integritas Data dan Transformasi Digital dalam QA/QC

Integritas data adalah aspek kritis dari sistem jaminan kualitas modern, memastikan bahwa semua data yang dikumpulkan dalam proses manufaktur dan pengujian akurat, lengkap, konsisten,

dan dapat dilacak (Ullagaddi, 2024). Sistem informasi berbasis komputer seperti *Laboratory Information Management Systems* (LIMS) dan *Electronic Batch Records* (EBRs) membantu memastikan integritas data melalui audit trails dan kontrol akses pengguna (Rongala, 2025). Transformasi digital dalam industri farmasi, termasuk adanya kecerdasan buatan (*artificial intelligence*) dan analitik data besar (*big data analytics*), meningkatkan kemampuan untuk memprediksi masalah kualitas dan mengoptimalkan proses manufaktur (Ullagaddi, 2024).

10.5 Tantangan dan Tren Masa Depan dalam Regulasi Farmasi

10.5.1 Kompleksitas Terapi Lanjutan dan Produk Inovatif

Industri farmasi menghadapi tantangan regulasi yang kompleks dalam mengembangkan dan menyetujui terapi lanjutan seperti terapi gen (*gene therapy*), terapi sel (*cell therapy*), dan produk bioteknologi canggih lainnya (Gomase *et al.*, 2025). Produk-produk ini memiliki karakteristik unik yang membedakan mereka dari obat kecil dan biologi tradisional, memerlukan pendekatan regulasi yang disesuaikan (Gomase *et al.*, 2025). Kompleksitas dalam manufaktur, variabilitas produk yang inherent, dan kesulitan dalam karakterisasi produk memerlukan pengembangan panduan regulasi baru dan metode pengujian yang inovatif (Duarte *et al.*, 2025).

10.5.2 Hambatan Regulasi dan Ketidakselarasan Global

Perbedaan dalam persyaratan regulasi di berbagai yurisdiksi tetap menjadi hambatan signifikan bagi pengembangan obat global dan akses pasien yang tepat waktu (Gomase *et al.*, 2025). Meskipun upaya harmonisasi melalui ICH telah membuat kemajuan, perbedaan regional dalam pendekatan regulasi, persyaratan pembakuan farmakope, dan kondisi pasar lokal terus menciptakan kompleksitas (Gomase *et al.*, 2025). Perusahaan farmasi multinasional harus menyesuaikan strategi pengembangan mereka untuk memenuhi persyaratan spesifik setiap pasar, meningkatkan waktu dan biaya pengembangan (Gomase *et al.*, 2025).

10.5.3 Inovasi Teknologi dan Manufaktur Berkelanjutan

Industri farmasi mengadopsi teknologi manufaktur inovatif seperti manufaktur berkelanjutan (*continuous manufacturing*), yang menawarkan manfaat signifikan dalam efisiensi, konsistensi produk, dan keberlanjutan lingkungan (Duarte *et al.*, 2025). Namun, adopsi teknologi baru ini memerlukan pengembangan panduan regulasi yang jelas dan pemahaman bersama antara industri dan otoritas regulasi tentang bagaimana memvalidasi dan memantau proses baru ini (Duarte *et al.*, 2025). Integrasi kecerdasan buatan dan otomatisasi dalam manufaktur farmasi juga memerlukan pertimbangan regulasi baru tentang bagaimana memastikan kepatuhan terhadap standar cGMP dalam sistem otomatis ini (Ullagaddi, 2024).

10.5.4 Keberlanjutan dan Tanggung Jawab Sosial dalam Industri Farmasi

Industri farmasi semakin mengakui pentingnya keberlanjutan lingkungan dan tanggung jawab sosial dalam operasi mereka, sejalan dengan tuntutan global untuk praktik bisnis yang berkelanjutan (Gomase *et al.*, 2025). Otoritas regulasi juga mengintegrasikan pertimbangan keberlanjutan dalam kerangka regulasi, mendorong pengembangan proses manufaktur yang lebih hijau dan ramah lingkungan (Duarte *et al.*, 2025). Kolaborasi antara industri, otoritas regulasi, dan organisasi internasional sangat penting untuk membangun kerangka kerja yang mempromosikan inovasi, keamanan pasien, dan keberlanjutan secara simultan (Gomase *et al.*, 2025).

10.6 Struktur dan Dinamika Regulasi Farmasi Nasional

10.6.1 Dinamika Regulasi Farmasi Indonesia dalam Lima Tahun Terakhir

Dalam lima tahun terakhir, sistem regulasi farmasi Indonesia mengalami penguatan signifikan, terutama setelah terjadinya berbagai isu keamanan obat yang mendorong reformasi pengawasan. Transformasi regulasi ini tidak hanya bersifat administratif, tetapi juga struktural dan sistemik, dengan fokus pada peningkatan transparansi, digitalisasi sistem registrasi, serta penguatan pengawasan pasca edar. Reformasi regulasi ini dipertegas melalui

Undang-Undang Nomor 17 Tahun 2023 tentang Kesehatan, yang menggantikan dan menyempurnakan sejumlah ketentuan dalam UU sebelumnya. Undang-undang ini menekankan integrasi sistem pengawasan sediaan farmasi dalam kerangka ketahanan kesehatan nasional (Republik Indonesia, 2023).

10.6.2 Peran Strategis Badan Pengawas Obat dan Makanan dalam Penguatan Sistem Regulasi

BPOM dalam lima tahun terakhir memperkuat pendekatan berbasis risiko (*risk-based regulatory approach*). Evaluasi registrasi obat kini semakin menekankan pada analisis risiko mutu bahan baku, penelusuran rantai pasok (*supply chain traceability*), Penguatan sistem audit pemasok dan validasi metode analisis yang lebih ketat. Perubahan signifikan juga terlihat dalam sistem e-Registration BPOM yang semakin terdigitalisasi dan terintegrasi. Digitalisasi ini bertujuan meningkatkan efisiensi evaluasi dokumen sekaligus memperkuat akuntabilitas proses perizinan (BPOM RI, 2022). Selain itu, pasca kasus cemaran etilen glikol (EG) dan dietilen glikol (DEG) pada sirup obat anak tahun 2022, BPOM menerbitkan berbagai regulasi tambahan berupa persyaratan pengujian cemaran bahan baku pelarut, kewajiban uji tambahan untuk propilen glikol dan gliserin dan peningkatan frekuensi inspeksi industri. Langkah ini menunjukkan pergeseran paradigma dari regulasi berbasis kepatuhan administratif menuju pengawasan berbasis risiko keselamatan publik.

10.6.3 Penguatan Implementasi CPOB dalam Konteks Industri Modern

Peraturan Badan POM Nomor 34 Tahun 2018 tentang CPOB tetap menjadi acuan utama, namun implementasinya mengalami penguatan melalui pendekatan *Quality Risk Management* (QRM) dan *Pharmaceutical Quality System* (PQS) yang sejalan dengan standar internasional. Dalam praktiknya, industri sediaan cair kini dituntut untuk melakukan *risk assessment* terhadap potensi kontaminasi mikroba, menerapkan validasi pembersihan yang lebih ketat dan menyediakan data stabilitas yang mempertimbangkan kondisi iklim zona IVb (tropis lembab). Indonesia yang berada pada zona iklim IVb menghadapi tantangan stabilitas yang lebih kompleks dibanding negara beriklim sedang. Oleh karena itu, data stabilitas jangka panjang pada suhu $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / RH $75\% \pm 5\%$ menjadi persyaratan krusial (BPOM RI, 2020).

10.6.4 Pengawasan Pasca Edar dan Farmakovigilans Modern

Sistem farmakovigilans Indonesia dalam lima tahun terakhir semakin diperkuat dengan peningkatan pelaporan elektronik dan integrasi dengan sistem global WHO *Programme for International Drug Monitoring*. BPOM mewajibkan industri untuk menyampaikan *Periodic Safety Update Report* (PSUR) serta melaporkan efek samping serius dalam batas waktu tertentu. Pendekatan ini mencerminkan adopsi prinsip *lifecycle product monitoring*, di mana pengawasan berlangsung sepanjang masa hidup produk (WHO, 2022).

10.7 Latihan Soal

1. Jelaskan perbedaan antara persyaratan regulasi untuk pengembangan obat di Amerika Serikat (FDA), Uni Eropa (EMA), dan India (CDSCO). Bagaimana perbedaan-perbedaan ini mempengaruhi strategi pengembangan obat untuk perusahaan farmasi multinasional?
2. Diskusikan prinsip-prinsip utama *Current Good Manufacturing Practices* (cGMP) dan jelaskan bagaimana kepatuhan terhadap cGMP memastikan kualitas, keamanan, dan kemanjuran produk farmasi yang konsisten selama manufaktur dan distribusi.
3. Jelaskan tahapan uji coba klinis dan permohonan persetujuan pemasaran untuk produk farmasi baru. Bagaimana program akselerasi seperti *Priority Review* dan *Breakthrough Therapy* mempengaruhi timeline pengembangan obat?
4. Jelaskan konsep *Quality by Design* (QbD) dan diskusikan bagaimana pendekatan ini meningkatkan pemahaman terhadap faktor-faktor kritis yang mempengaruhi kualitas produk farmasi dan menghasilkan proses manufaktur yang lebih robust.
5. Diskusikan tantangan regulasi yang dihadapi dalam pengembangan terapi lanjutan seperti terapi gen dan terapi sel. Bagaimana otoritas regulasi beradaptasi untuk menyetujui produk-produk inovatif ini sambil mempertahankan standar keamanan?

Profil Penulis



apt. Rakhmi Hidayati, S.Farm., M.Farm. lahir di Kudus pada 21 Oktober 1984. Ia menempuh pendidikan Sarjana Farmasi dan Profesi Apoteker di STIFAR Yayasan Pharmasi Semarang, serta melanjutkan pendidikan Magister Farmasi di Universitas Setia Budi Surakarta (2019–2022). Ia memiliki pengalaman akademik dan profesional di bidang farmasi, khususnya teknologi farmasi, dengan lebih dari lima tahun sebagai dosen dan peneliti. Berbagai karya ilmiah telah dihasilkannya, seperti artikel jurnal, prosiding seminar, dan bahan ajar. Saat ini, ia berprofesi sebagai dosen farmasi di Institut Teknologi Kesehatan Cendekia Utama Kudus. Melalui pesannya kepada pembaca, ia berharap buku yang disusun dapat menjadi panduan belajar sekaligus referensi praktis di bidang farmasi, serta mampu mendukung pengembangan pengetahuan, keterampilan, dan inspirasi dalam kegiatan akademik maupun profesional.



Apt. Arman Suryani, S.Farm., M.Pharm.Sci. lahir di Tanah Gerogot, Kabupaten Paser, Kalimantan Timur, pada 1 Agustus 1995 dan saat ini berdomisili di Jl. Murti Alamanda V No. 81, RT 2/RW 24, Kelurahan Muktiharjo, Pedurungan. Ia memiliki hobi menulis

yang sejalan dengan aktivitas akademiknya. Ia merupakan dosen aktif di Program Studi Farmasi dan Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Islam Sultan Agung, Semarang. Ia menyelesaikan pendidikan Sarjana Farmasi dan Profesi Apoteker di Universitas Islam Indonesia (2018 dan 2020), serta meraih gelar Magister Ilmu Farmasi di Universitas Gadjah Mada pada tahun 2023. Minat penelitiannya meliputi Teknologi Farmasi, penghantaran obat berbasis nanopartikel, serta pemanfaatan bahan alam sebagai bahan aktif obat. Ia juga aktif menulis artikel ilmiah di jurnal internasional bereputasi serta telah mengikuti berbagai konferensi internasional sebagai presenter, baik secara oral maupun poster, di Korea Selatan, Jepang, Malaysia, dan Indonesia.



Apt. Eva Monica, M.Sc. lahir di Malang pada 4 Maret 1987 dan saat ini berdomisili di Malang. Ia memiliki ketertarikan pada recreational swimming serta DIY herbal skincare, yang mencerminkan minatnya terhadap gaya hidup sehat dan perawatan alami. Melalui pesannya kepada pembaca, ia menyampaikan bahwa buku yang ditulisnya bukan hanya sekadar panduan formulasi, tetapi juga merupakan ajakan untuk kembali merawat diri secara selaras dengan alam. Ia berharap setiap halaman dapat memberikan inspirasi untuk menciptakan kecantikan yang alami, sehat, dan penuh makna.



Umi Hani Azizah, M.Farm. lahir di Kotabumi pada 13 Oktober 1991 dan saat ini berdomisili di Gadingrejo. Ia memiliki hobi yoga dan pilates sebagai bagian dari gaya hidup sehat yang dijalannya. Melalui pesannya kepada pembaca, ia menyampaikan, *“Take care of your mouth, take care of your heart so you don't get sick.”* Sebuah pengingat untuk menjaga kesehatan tubuh dan emosi sebagai bagian penting dari keseimbangan hidup.



apt. Gendis Purno Yudanti, M.Farm. lahir di Demak pada 24 Mei 1983. Ia menyelesaikan pendidikan Sarjana Farmasi dan Profesi Apoteker di Universitas Sanata Dharma Yogyakarta, kemudian melanjutkan pendidikan Magister Farmasi di Universitas Setia Budi Surakarta. Saat ini, ia berprofesi sebagai dosen farmasi di ITEKES Cendekia Utama Kudus, dengan fokus pada pengembangan ilmu kefarmasian dan pendidikan mahasiswa di bidang tersebut.



apt. M. Wahyu Ariawan, S.Farm., M.Farm. lahir pada 31 Juli 1997. Ia menyelesaikan pendidikan Sarjana Farmasi, Profesi Apoteker, dan Magister Farmasi di Universitas Setia Budi Surakarta. Saat ini, ia berprofesi sebagai dosen di Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Mulawarman. Dalam perjalanan kariernya, ia memiliki berbagai pengalaman profesional, di antaranya sebagai Apoteker Penanggung Jawab Apotek, Auditor Penjamin Mutu Farmasi, Ketua Program Studi, Kepala Laboratorium, Ketua dan Sekretaris Penjamin Mutu Fakultas, serta aktif sebagai editor dan reviewer jurnal Sinta, serta pembina organisasi mahasiswa farmasi. Melalui pesannya kepada pembaca, ia berbagi kisah perjuangan hidup yang penuh tantangan, termasuk kehilangan orang tua di usia muda. Ia meyakini bahwa ilmu pengetahuan adalah teman setia yang tidak pernah meninggalkan, dan bahwa keterbatasan tidak dapat membatasi mimpi. Ia mempersembahkan karyanya sebagai bentuk penghormatan kepada kedua orang tuanya, sekaligus mengajak pembaca untuk terus berjuang, tidak menyerah, dan percaya bahwa kesuksesan ditentukan oleh keteguhan dalam menghadapi kehidupan.



Apt. Lina Ratnasari Memed, M.Farm. lahir di Lembang pada 26 Oktober 1982 dan saat ini berdomisili di Bandung. Ia memiliki hobi travelling yang menjadi sarana untuk menambah pengalaman dan wawasan. Melalui pesannya kepada pembaca, ia menyampaikan bahwa membaca adalah

kunci untuk membuka pintu pengetahuan. Ia mengajak pembaca untuk terus membaca dan berharap setiap ilmu yang diperoleh dapat memberikan manfaat.



apt. Lia Laila, S.Farm., M.Sc. lahir di Pematang Siantar pada 3 Desember 1983. Ia menyelesaikan pendidikan Sarjana Farmasi dan Profesi Apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara, kemudian melanjutkan studi Magister di Pusat Pengajian Sains Farmasi Universiti Sains Malaysia. Ia berprofesi sebagai dosen dan memiliki pengalaman akademik sebagai Kepala Laboratorium Teknologi Sediaan Farmasi III (Sediaan Steril) Fakultas Farmasi USU periode 2016–2021 serta Sekretaris Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Farmasi USU periode 2021–2026. Melalui pesannya kepada pembaca, ia menekankan bahwa ketelitian dan kehati-hatian merupakan kunci utama dalam setiap tahap pembuatan sediaan farmasi, khususnya sediaan cair steril, karena produk yang dihasilkan berkaitan langsung dengan keselamatan pasien. Ia berharap buku ini dapat menjadi sumber belajar yang bermanfaat, menginspirasi, serta menumbuhkan tanggung jawab profesional di bidang kefarmasian.



Dr. apt. Densi Selpia Sopiani, S.Far., M.Farm. lahir di Bengkulu pada 14 Desember 1985. Ia menyelesaikan pendidikan Sarjana dan Profesi Apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, melanjutkan Magister Farmasi di Universitas Andalas, serta meraih gelar doktor di bidang Ilmu

Kedokteran dari Universitas Sebelas Maret. Sejak tahun 2009, ia aktif sebagai dosen di Sekolah Tinggi Kesehatan Al-Fatah Bengkulu, serta pernah menjabat sebagai Ketua Akademi Farmasi Al-Fatah Bengkulu (2013–2014) dan Ketua Sekolah Tinggi Kesehatan Al-Fatah Bengkulu (2019–2023). Ia juga merupakan penerima berbagai hibah dan beasiswa, seperti Hibah PDP (2018–2019), Beasiswa BPPDN (2014), dan Beasiswa BPI (2023). Saat ini, ia berprofesi sebagai dosen tetap sekaligus apoteker di Apotek Kheyza. Melalui pesannya kepada pembaca, ia mengajak untuk terus menyelesaikan setiap proses belajar dengan penuh semangat dan tidak berhenti pada satu titik. Ia menekankan bahwa di balik tantangan ilmu pengetahuan terdapat keindahan logika dan peluang inovasi, serta bahwa hasil terbaik sering lahir dari proses yang penuh tekanan.



apt. Fitri Wahyuni, M.Farm. lahir di Solok pada 4 Maret 1995. Ia menyelesaikan pendidikan Sarjana Farmasi, Profesi Apoteker, dan Magister Farmasi di Universitas Andalas. Saat ini, ia berprofesi sebagai dosen pada Program Studi Sarjana

Farmasi Klinis dengan bidang keahlian Teknologi Farmasi. Melalui pesannya kepada pembaca, ia menyampaikan bahwa materi yang disusun dirancang sebagai bahan ajar yang sistematis bagi mahasiswa dan tenaga pendidik di bidang farmasi. Ia berharap tulisan tersebut dapat menjadi referensi pembelajaran serta mendorong pemahaman yang lebih mendalam dan kritis.

Daftar Pustaka

- Abbas, I. K. (2022). Self-nanoemulsifying drug delivery system: *Liquid*, supersaturable, and solid dosage forms. *American Journal of Medical Sciences*, 3(1), 91. <https://doi.org/10.54133/ajms.v3i.91>
- Adepu, S., & Ramakrishna, S. (2021). Controlled drug delivery systems: Current status and future directions. *Molecules*, 26(19), 5905. <https://doi.org/10.3390/molecules26195905>
- Ahmed, R. (2024). The role of cGMP in the manufacturing unit of a pharmaceutical industry. *Russian Journal of Healthcare & Social Work*, 2(2), 361. <https://doi.org/10.56778/rjhs.v2i2.361>
- Akers, M.J. (2010). *Sterile Drug Products : Formulation, Packaging, Manufacturing and Quality*. London: Informa Healthcare.
- Alfagih, I. M., Aloraini, N., & Eltahir, E. (2023). Quality and stability evaluation of extemporaneously compounded losartan potassium oral suspension at the hospital pharmacy. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 35(14), 47371. <https://doi.org/10.9734/jpri/2023/v35i147371>
- Ali, H. H., & Hussein, A. A. (2017). Oral nanoemulsions of candesartan cilexetil: Formulation, characterization and in vitro drug release studies. *Pharmaceutical and Biomedical*

- Research*, 5(3), 16. <https://doi.org/10.1186/s41120-017-0016-7>
- Allen, L.V. (2018). *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Eleventh Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Alqahtani, M. S., Kazi, M., Alsenaidy, M. A., & Ahmad, M. Z. (2021). Advances in oral drug delivery. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 618411. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.618411>
- Al-Remawi, M., Elsayed, A. M., Saleem, A., & Saleem, M. (2023). Development of solid lipid nanoparticles of diacerein in a stable oral *liquid* dosage form using a central composite design. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 666, 131350. <https://doi.org/10.1080/01932691.2023.2234483>
- Al-Shaibani, A., Al-Gburi, K., & Albo Hamrah, K. T. K. (2023). Preparation and optimization of cilostazol nanoemulsion oral *liquid* dosage form. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 15(5), 48704. <https://doi.org/10.22159/ijap.2023v15i5.48704>
- Alviset, G., Corvis, Y., Hammad, K., Lemut, J., Maury, M., Mignet, N., & Boudy, V. (2022). New preservative-free formulation for the enhanced ocular bioavailability of prostaglandin analogues in glaucoma. *Pharmaceutics*, 14(2), 453. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020453>

- Arora, K., & Sharma, L. (2024). A review on *liquid* dosage form. *Journal of Pharmaceutical Research and Social Review*, 5(148), 1-15. [https://doi.org/10.47363/jprsr/2024\(5\)148](https://doi.org/10.47363/jprsr/2024(5)148)
- Atteback, M., Hedin, B., & Mattsson, S. (2022). Formulation optimization of extemporaneous oral *liquids* containing naloxone and propranolol for pediatric use. *Scientia Pharmaceutica*, 90(1), 15. <https://doi.org/10.3390/scipharm90010015>
- Aulton, M.E., & Taylor, K.M.G. (2018). Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicine. Fifth edition. Edinburgh: Elsevier.
- Badan POM RI. (2020). *Pedoman Uji Stabilitas Obat untuk Zona Iklim IVb*. Jakarta.
- Baker, E., Ponder, J., Oberdorfer, J., Spreitzer, I., Bolden, J. S., Marius, M., ... & Sullivan, K. (2023). Barriers to the use of recombinant bacterial endotoxins test methods in parenteral drug, vaccine and device safety testing. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 77(4), 362-382. <https://doi.org/10.1177/02611929231204782>
- Banda, P., Saisireesha, P., & Suchitra, M. (2025). Analytical approaches for the determination of additives in drug formulations. *Asian Journal of Forensic Research*, 6(5), 1719. <https://doi.org/10.63363/aijfr.2025.v06i05.1719>
- Bergh, V.S., Croonenborghs, B., Gillet, A., Schlecht, J., DeMent, A., Haghedooren, E., & Cabooter, D. (2023). Sterilisation of

- biopharmaceuticals: Effect of gamma irradiation, e-beam irradiation and nitrogen dioxide on human insulin. *International Journal of Pharmaceutics*, 639, 122867. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.122867>
- Bhagat, V., Karel, V., Chaudhary, S., & Verma, K. K. (2024). Article on parenteral formulations. *International Journal of Pharmaceutical Research and Allied Sciences*, 13(1), 8. <https://doi.org/10.52711/2231-5713.2024.00008>
- Bhagat, V., Karel, V., Chaudhary, S., & Verma, K. K. (2024). Article on parenteral formulations. *International Journal of Pharmaceutical Research and Allied Sciences*, 13(1), 8. <https://doi.org/10.52711/2231-5713.2024.00008>
- Bhalerao, P. S., Gulave, D. P., Jadhav, B. S., & Jangle, M. N. (2024). Parenteral preparation and parenteral routes of administration: A review of parenteral medications. *International Journal of Engineering and Management Research*, 9(5), 10-17. <https://doi.org/10.35629/4494-0905810817>
- Bhalerao, P. S., Gulave, D. P., Jadhav, B. S., & Jangle, M. N. (2024). Parenteral preparation and parenteral routes of administration: A review of parenteral medications. *International Journal of Engineering and Management Research*, 9(5), 10-17. <https://doi.org/10.35629/4494-0905810817>
- Bhandarkar, K., & Tippavajhala, V. K. (2023). Computational fluid dynamics as a simulation tool in the formulation

- development of parenteral and biphasic *liquid* dosage forms. *Asian Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, 13(4), 963. <https://doi.org/10.52711/0974-360x.2023.00963>
- Binson, G., Beuzit, K., Migeot, V., Marco, L., Troussier, B., Venisse, N., ... & Dupuis, A. (2019). Preparation and physicochemical stability of *liquid* oral dosage forms free of potentially harmful excipient designed for pediatric patients. *Pharmaceutics*, 11(4), 190. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11040190>
- Brown, H., Mahler, H.C, Mellman, J., Nieto, A., Wagner D, Schaar M, Mathaes R, Kossinna J, Schmitting F, Dreher S, Roehl H, Hemminger M, Wuchner K. Container Closure Integrity Testing-Practical Aspects and Approaches in the Pharmaceutical Industry. (2017). PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology. 71(2):147-162. <https://doi.org/10.5731/pdajpst.2016.006999>
- Cavelier, M., Gond, H., Costa, D., Lamoureux, F., Pereira, T., Varin, R., & Hervout, C. (2024). Physicochemical and microbiological stability of 40mg/mL amiodarone hydrochloride oral suspension. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 81(19), 299. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxae299>
- Chaffai, N., Afoutni, A., Djahoudi, A., & Djebbar, M. (2025). Formulation and stability study of an ibuprofen oral suspension with a particular granulometry combining

- sodium CMC and xanthan gum as suspending agents. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, 32(1), 0298. <https://doi.org/10.30574/gscbps.2025.32.1.0298>
- Chappe, J., Osman, N., Cisternino, S., Fontan, J., & Schlatter, J. (2015). Stability of hydrocortisone preservative-free oral solutions. *Journal of Pediatric Pharmacy Practice*, 20(3), 197-205. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-20.3.197>
- da Cunha, V., de Medeiros, L., Pugliesi, F., de Oliveira, B., & Sussulini, A. (2025). Study of extractables in high-density polyethylene packaging: Evaluation of the impact of excipients propylene glycol, mint flavor, and benzalkonium chloride on the leaching process of semi-volatile additives. *Brazilian Journal of Analytical Chemistry*, 51, 2025. <https://doi.org/10.30744/brjac.2179-3425.ar-51-2025>
- Danaei, M., Dehghankhold, M., Ataei, S., Davarani, F. H., Javanmard, R., Dokhani, A., ... & Mozafari, M. R. (2018). Impact of particle size and polydispersity index on the clinical applications of lipidic nanocarrier systems. *Pharmaceutics*, 10(2), 57. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10020057>
- Decollibus, D. P., Searcy, J., Tivesten, A., Akhtar, N., Lindenberg, C., Abarrou, N., ... & Storch, K. (2023). Considerations for the terminal sterilization of oligonucleotide drug products. *Nature Biotechnology*, 40, 73-80. <https://doi.org/10.1089/nat.2022.0073>

- Decolibus, D. P., Searcy, J., Tivesten, A., Akhtar, N., Lindenberg, C., Abarrou, N., ... & Storch, K. (2023). Considerations for the terminal sterilization of oligonucleotide drug products. *Nature Biotechnology*, 40, 73-80. <https://doi.org/10.1089/nat.2022.0073>
- Duarte, J., Duarte, M. G., Piedade, A. P., & Mascarenhas-Melo, F. (2025). Rethinking pharmaceutical industry with quality by design: Application in research, development, manufacturing, and quality assurance. *AAPS Journal*, 27(3), 1079. <https://doi.org/10.1208/s12248-025-01079-w>
- Ewan, S., Jiang, M., Stevenson, C. et al. (2015). White Paper: Container Closure, Integrity Control versus Integrity Testing during Routine Manufacturing. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 69 (3) 461-465. <https://doi.org/10.5731/pdajpst.2015.01071>
- Gladd, T. (2014). “USP <1207> General Chapter Revisions: Industry Experts Offer Best , Practices to Avoid Destructive, Unreliable Integrity Testing” *Pharmaceutical Online*. [http://www.pharmaceuticalonline.com/doc/USP <1207> -general-chapter-revisions-industry-expertsoffer-best-practices-to-avoid-destructive-unreliable-integrity-testing-0001](http://www.pharmaceuticalonline.com/doc/USP<1207>-general-chapter-revisions-industry-expertsoffer-best-practices-to-avoid-destructive-unreliable-integrity-testing-0001)
- Glba, S., Oktay, A. N., Karakk, A., & elebi, N. (2023). Formulation strategies of nanosuspensions for various administration routes. *Pharmaceutics*, 15(5), 1520. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15051520>

- Goel, S., Sachdeva, M., & Agarwal, V. (2019). Nanosuspension technology: Recent patents on drug delivery and their characterizations. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*, 13(1), 4-20. <https://doi.org/10.2174/1872211313666190614151615>
- Gomase, V., Sharma, R., & Dhamane, S. (2025). Global analysis of regulatory frameworks and drug safety standards in the drug approval process. *Pharmaceutical Patents & Regulatory Affairs*, 39(8), 042742. <https://doi.org/10.2174/0115748863392869250827042742>
- Greenhalgh, L. L., Passos, M. M. B. D., Agrizzi, A. L., & Monteiro, M. S. D. S. D. B. (2022). Compounded medications for cardiovascular use in neonatology: an integrative review. *Revista Paulista de Pediatria*, 41, 2021167. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2023/41/2021167>
- Guidance for Industry Container and Closure System Integrity Testing in Lieu of Sterility , Testing as a Component of the Stability Protocol for Sterile Products. (2008). <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM146076.pdf>
- He, Q., Yu, C., Wu, G., Wang, K., Ni, Y., Guo, X., ... & Wang, J. (2024). A novel alternative for pyrogen detection based on a transgenic cell line. *Signal Transduction and Targeted*

Therapy, 9, 53. [https://doi.org/10.1038/s41392-024-01744-](https://doi.org/10.1038/s41392-024-01744-0)

[0](https://doi.org/10.1038/s41392-024-01744-0)

He, Q., Yu, C., Wu, G., Wang, K., Ni, Y., Guo, X., ... & Wang, J. (2024). A novel alternative for pyrogen detection based on a transgenic cell line. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9, 53. [https://doi.org/10.1038/s41392-024-01744-](https://doi.org/10.1038/s41392-024-01744-0)

[0](https://doi.org/10.1038/s41392-024-01744-0)

Ip, K., Davis, C., Iqbal, Z., McCarthy, J., White, A., Day, A. J., Urwin, C., & Carvalho, M. (2024). Physicochemical and microbiological stability of ursodiol oral compounded suspensions. *Journal of Pharmacy Practice*, 29(6), 604. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-29.6.604>

Iteriteka, M. G., & Kumar, L. S. (2024). A comprehensive review on injectable solutions as dosage forms. *International Journal of Innovative Science and Research Technology*, 9(8), 145. <https://doi.org/10.38124/ijisrt/ijisrt24aug145>

Iteriteka, M. G., & Kumar, L. S. (2024). A comprehensive review on injectable solutions as dosage forms. *International Journal of Innovative Science and Research Technology*, 9(8), 145. <https://doi.org/10.38124/ijisrt/ijisrt24aug145>

Jan, M. (2024). New approaches to the issue of pyrogens in parenteral preparations. *Česká a slovenská farmacie*, 73(3), 26. <https://doi.org/10.36290/csf.2024.026>

Jan, M. (2024). New approaches to the issue of pyrogens in parenteral preparations. *Česká a slovenská farmacie*, 73(3), 26. <https://doi.org/10.36290/csf.2024.026>

- Jansook, P., Sigurdsson, H. H., Pilotaz, F., & Loftsson, T. (2024). Antimicrobial preservatives in cyclodextrin-containing drug formulations. *Pharmaceutics*, 16(12), 1601. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16121601>
- Jones, D. (2008). Fast Track: Pharmaceuticals - Dosage Form and Designs. London: Pharmaceutical Press.
- Kementerian Kesehatan RI. (2022). *Transformasi Sistem Kesehatan Indonesia 2022–2024*. Jakarta.
- Khan, M. W., Ansari, V. A., Hussain, Z., & Siddique, N. F. (2018). Nanoemulsion: A droplet nanocarrier system for enhancing bioavailability of poorly water soluble drugs. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*, 6(1), 948. <https://doi.org/10.5958/0974-360x.2018.00948.4>
- Klyushnichenko, V. (2025). Digital reference materials: A new standard for quality and compliance in bio/pharmaceutical manufacturing. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 79(4), 000039. <https://doi.org/10.5731/pdaipst.2025-000039.1>
- Kramar, H., Kryvoviaz, O., Tomashevskaya, Y., Toziuk, O. I., Kudria, V. V., Koval, V., & Alchuk, O. (2024). Analysis of the use of excipients in medicines of biological origin. *Reports of Morphology*, 28(1), 25. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28\(1\)-25](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2024-28(1)-25)
- Lin, Y., Lin, S., Hsieh, Y., Liu, L., Lin, C., Shen, L., & Huang, C. (2021). Formulation and stability of an extemporaneously compounded propafenone hydrochloride oral suspension for

- children with arrhythmia. *European Journal of Hospital Pharmacy*, 28(2), 002567. <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2020-002567>
- Maheriya, P. M. (2017). Cyclodextrin: A promising candidate in enhancing oral bioavailability of poorly water soluble drugs. *Medical Journal of the Medical Bulletin*, 3(1), 34. <https://doi.org/10.15406/mojbb.2017.03.00034>
- Meka, V. S., & Vallabhaneni, M. K. P. (2025). Parenteral products in the modern era: Critical analysis of manufacturing technologies, regulatory evolution, and industry challenges. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 15(11), 7442. <https://doi.org/10.22270/jddt.v15i11.7442>
- Meka, V. S., & Vallabhaneni, M. K. P. (2025). Parenteral products in the modern era: Critical analysis of manufacturing technologies, regulatory evolution, and industry challenges. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 15(11), 7442. <https://doi.org/10.22270/jddt.v15i11.7442>
- Menkes RI, 2020. Farmakope Indonesia. Edisi VI. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Mitrevska, I., Angelovska, D., & Paneva, O. (2025). Thermal-cycling stability of cefixime granules for oral suspension: Experimental evaluation and FMEA-based risk analysis for pharmaceutical distribution. *European Journal of Medical and Healthcare Research*, 10(7), 1076. <https://doi.org/10.33425/2689-1050.1076>

- Mitrevska, I., Angelovska, D., & Paneva, O. (2025). Thermal-cycling stability of cefixime granules for oral suspension: Experimental evaluation and FMEA-based risk analysis for pharmaceutical distribution. *European Journal of Medical and Healthcare Research*, 10(7), 1076. <https://doi.org/10.33425/2689-1050.1076>
- Mota, S., Torres, A., Quintas, C., Peres, A. M., Ferreiro, N., Cruz, R., Ferreira, H., Almeida, I., & Casal, S. (2024). Characterization of *liquid* dosage forms of atenolol and enalapril maleate for oral and enteral feeding administration. *Pharmaceuticals*, 17(8), 1052. <https://doi.org/10.3390/ph17081052>
- Nemes, D., Kovács, R., Nagy, F., Méző, M., Poczkó, N., Újhelyi, Z., Pethe, Á., Fehr, P., Fenyvesi, F., Vradi, J., Vecsernyés, M., & Bacskey, I. (2018). Interaction between different pharmaceutical excipients in *liquid* dosage forms—Assessment of cytotoxicity and antimicrobial activity. *Molecules*, 23(7), 1827. <https://doi.org/10.3390/molecules23071827>
- Operto, M., Maggio, R., Leonardi, D., & Vignaduzzo, S. (2023). Flexible new dosage forms containing carvedilol for the treatment of patients with cardiovascular disorders: Development, stability, palatability, and microbiological studies. *AAPS PharmSciTech*, 24(4), 612. <https://doi.org/10.1208/s12249-023-02612-w>

- Pal, J., Manna, A., Ahmed, S., Chandra, A., & Ray, J. (2025). Development and registration of drug product across the various regulatory authorities (India, US, Europe, Australia, Japan). *International Journal of Drug Regulatory Affairs*, 13(2), 755. <https://doi.org/10.22270/ijdra.v13i2.755>
- Parrenne, L., Ribier, Z., Abisor, J., Cadix, J., Benoit, G., & Bordenave, J. (2023). Formulation and stability study of an oral paediatric phenobarbital 1% solution containing hydroxypropyl- β -cyclodextrins. *European Journal of Hospital Pharmacy*, 30(2), 003487. <https://doi.org/10.1136/ejhp-pharm-2022-003487>
- Pinar, S. G., Oktay, A. N., Karakik, A., & elebi, N. (2023). Formulation strategies of nanosuspensions for various administration routes. *Pharmaceutics*, 15(5), 1520. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15051520>
- Reddy, G. S. S. K., Sarvepalli, R., Penabaka, V., & Chandra, Y. (2024). A review on pharmaceutical dosage forms. *International Journal of Clinical Pharmacy and Medical Sciences*, 5(2), 738-758. <https://doi.org/10.26452/ijcpms.v5i2.738>
- Republik Indonesia. (2023). *Undang-Undang Nomor 17 Tahun 2023 tentang Kesehatan*.
- Rongala, S. A. (2025). The role of IT leadership in ensuring compliance in pharmaceutical ERP systems. *Journal of Information Systems and Engineering Management*, 10(62), 13550. <https://doi.org/10.52783/jisem.v10i62s.13550>

- Saeki, Y., Sakamoto, M., Saito, Y., Kishimoto, K., Goto, S., Suzuki, J., ... & Inomata, A. (2023). Stability assessment and content determination test of oral *liquid* forms of beclomethasone dipropionate prepared in hospital pharmacy. *European Journal of Hospital Pharmacy*, 30(5), 3742. <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2023-003742>
- Saha, N. (2024). Formulation and evaluation of amoxicillin oral tablets for suspension for pediatric patients. *International Journal of Pharmaceutical Research and Allied Sciences*, 9(6), 1034-1049. <https://doi.org/10.35629/4494-090610341049>
- Salama, S., & Mobarez, E. (2015). Depyrogenation Methods. *Egyptian Journal of Chemistry and Environmental Health*, 1(1), 540–551. <https://doi.org/10.21608/ejceh.2015.253599>
- Shintani, H. (2016). Validation study of rapid assays of bioburden, endotoxins and other contamination. *Biocontrol Science*, 21(2), 63-72. <https://doi.org/10.4265/bio.21.63>
- Shukla, D. T. P., Shukla, P., Mishra, P., & Singh, S. P. (2025). Quality assurance and quality control in pharmaceutical field: A systematic review. *International Journal of Sustainable Research and Environmental Management*, 54934. <https://doi.org/10.55041/ijsrem54934>
- Simon, E. S., Wingert, N. R., Gobetti, C., Primieri, G., Ayres, M., Almeida, S. H. O., Volpato, N., & Steppe, M. (2022). Development, quality by design-based optimization, and

- stability assessment of oral *liquid* formulations containing baclofen for hospital use. *AAPS PharmSciTech*, 23(8), 2447. <https://doi.org/10.1208/s12249-022-02447-x>
- Simpson, M.C., & Schaefer, E.G. (2023). Extended Stability for Parenteral Drugs. Seventh Edition. Bethesda MD: American Society of Health-System Pharmacist.
- Sineva, T. D., Krishtanova, N. A., Sutaykina, A. S., & Karavaeva, A. V. (2025). Multi-component multivitamin syrup for young children: Selecting composition, optimising technology, increasing shelf life. *Pharmacy and Pharmacology*, 15(6), 712-719. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-6-712-719>
- Sombi, C., Guetambaba, J. E. K., Diawara, H., Yameogo, J., Oudraogo, S., Goole, J., & Semd, R. (2022). Hospital preparations of ethanol-free furosemide oral solutions: Formulation and stability study. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 13(2), 159-166. <https://doi.org/10.4103/japtr.japtr 325 21>
- Suárez-González, J., Santoveña-Estévez, A., Armijo-Rúz, S., Castillo, A., & Faria, J. (2019). A high-demanding strategy to ensure the highest quality standards of oral *liquid* individualized medicines for pediatric use. *AAPS PharmSciTech*, 20(6), 1432. <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1432-x>

- Subramaniam, S., Kamath, S., Ariace, A., Prestidge, C., & Joyce, P. (2023). The impact of common pharmaceutical excipients on the gut microbiota. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 20(6), 2223937. <https://doi.org/10.1080/17425247.2023.2223937>
- Tanga, S., Ramburrun, P., & Aucamp, M. (2025). From *liquid* SNEDDS to solid SNEDDS: A comprehensive review of their development and pharmaceutical applications. *The AAPS Journal*, 27, 73. <https://doi.org/10.1208/s12248-025-01167-x>
- Uddin, M. S., Mamun, A. A., Akter, N., Sarwar, M. S., Rashid, M., & Amran, M. S. (2016). Pharmacopoeial standards and specifications for pharmaceutical oral *liquid* preparations. *Asian Journal of Clinical Research*, 9(1), 1-12. <https://doi.org/10.9734/acri/2016/22675>
- Ullagaddi, P. (2024). Digital transformation in the pharmaceutical industry: Ensuring data integrity and regulatory compliance. *The International Journal of Business & Management*, 12(3), 13. <https://doi.org/10.24940/theijbm/2024/v12/i3/bm2403-013>
- Van den Bergh, S., Croonenborghs, B., Gillet, A., Schlecht, J., DeMent, A., Haghedooren, E., & Cabooter, D. (2023). Sterilisation of biopharmaceuticals: Effect of gamma irradiation, e-beam irradiation and nitrogen dioxide on human insulin. *International Journal of Pharmaceutics*, 639, 122867. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.122867>

- Venturi, C. R., Primieri, G., Ayres, M. V., & Almeida, S. H. O. (2024). Development and assessment of the stability of hospital derivation of tacrolimus. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 60, 137468. <https://doi.org/10.22456/2527-2616.137468>
- Vlad, R., Farczdi, L., Palitan, D., Pinte, C., Antonoaea, P., Rădai, E., ... & Cotoi, C. T. (2025). Formulation and analytical evaluation of *liquid* cannabidiol preparations: Comparative study of oil-based solutions and emulsions. *Pharmaceutics*, 17(12), 1533. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17121533>
- Wasiullah, P., Yadav, P., Yadav, S., Yadav, S., & Maurya, A. (2025). Regulatory concepts: Ensuring compliance and safety with basic terminology in manufacturing. *International Journal of Pharmaceutical Research and Allied Sciences*, 10(2), 2699-2704. <https://doi.org/10.35629/4494-100226992704>
- Widiyastuti, L., Zulfaidah, N. T., Amani, D. W., & Annisa, A. N. (2024). Comparison of physical properties of extemporaneous oral suspension with suspending agent pulvis gummi and xanthan gum using paracetamol as model drug. *BIO Web of Conferences*, 148, 01020. <https://doi.org/10.1051/bioconf/202414801020>
- World Health Organization. (2022). *WHO Pharmacovigilance Guidelines Update*. Geneva.

- Zeb, M. I., Anwar, S., Akbar, K., & Younas, S. (2025). Evaluating the impact of good manufacturing practices (GMP) compliance on product quality and regulatory outcomes in pharmaceutical industries. *Journal of Pharmaceutical & Biomedical Management*, 3(1), 0095. <https://doi.org/10.56810/jpbm.003.01.0095>
- Zulfiqar, N., Yameen, H. M., Hoor, D. E., Danish, G., Manzoor, N., Khan, W., & Inam, F. (2025). Nanotechnology-inspired approaches for improving the stability of cephadrine dry suspension: The role of pharmaceutical excipients. *Medicinal Journal of Pharmaceutical Sciences*, 10(1), 0056. <https://doi.org/10.30654/mjps.10056>

Buku ajar yang berjudul *Formulasi Sediaan Cair Farmasi* membahas secara lengkap tentang pembuatan dan pengembangan obat dalam bentuk cair yang banyak digunakan dalam kehidupan sehari-hari. Di dalamnya dijelaskan berbagai jenis sediaan cair, seperti larutan, suspensi, dan emulsi, beserta komponen penyusunnya dan peran masing-masing dalam menjaga kualitas produk.

Dengan penyajian yang jelas dan mudah dipahami, buku ini juga mengulas teknik pencampuran, stabilitas sediaan, serta faktor-faktor yang memengaruhi keamanan dan kenyamanan penggunaan. Pembaca akan memperoleh gambaran bagaimana sediaan cair dirancang agar efektif, aman, dan sesuai dengan kebutuhan pengguna. Ditujukan untuk masyarakat umum, buku ini menjadi sumber bacaan yang membantu memahami bagaimana obat cair dibuat dan digunakan secara tepat dalam mendukung kesehatan sehari-hari.