



Analisis Komparatif Stabilitas Kimia dan Fisika Paracetamol pada Sediaan Padat dan Cair

Anisa^{1*}, Annisa Normiani Putri², Nor Latifah³

¹⁻²Mahasiswa Program Studi S1 Farmasi, Universitas Muhammadiyah Banjarmasin, Indonesia

³Dosen S1 Farmasi Program Studi S1 Farmasi, Universitas Muhammadiyah Banjarmasin, Indonesia

[¹icaanisa.nabila28@gmail.com](mailto:icaanisa.nabila28@gmail.com), [²annisanormianiputri@gmail.com](mailto:annisanormianiputri@gmail.com), [³nor_latifah@umbjm.ac.id](mailto:nor_latifah@umbjm.ac.id)

Korespondensi penulis: icaanisa.nabila28@gmail.com*

Abstract. Paracetamol is one of the most widely used analgesic-antipyretic drugs and is available in various formulations, including solid tablets and liquid syrups, which differ significantly in long-term stability. This review analyzes data from ten journal studies (2013–2024) comparing the stability of paracetamol in different dosage forms. A literature review method was employed to assess physical and chemical stability under various storage conditions. Solid dosage forms, such as tablets, generally exhibit excellent long-term stability. When stored in sealed packaging at 30 °C/75% RH, tablets maintained potency and low impurity levels for up to five years. In contrast, liquid formulations, especially oral suspensions, degrade more rapidly once opened. For example, an opened Panadol® suspension retained acceptable quality for about five months under optimal conditions (refrigerated, protected from light) and degraded faster (around 3.5 months) under high temperatures. The main degradation product, p-aminophenol (PAP), remained below 0.005% in tablets but exceeded the 0.1% limit in most opened suspensions. Formulation factors, including pH and cosolvent use (e.g., glycerin, PEG 400), significantly affected liquid stability. Syrups with PEG 400 + glycerin maintained stable pH levels (5.6–6.8). In conclusion, solid forms are more stable than liquids, and careful formulation and adherence to storage guidelines are essential to ensure product quality.

Keywords : Formulation, Paracetamol, Long term stability, Tablet, Syrup.

Abstrak. Paracetamol adalah salah satu obat analgesik-antipiretik yang paling banyak digunakan dan tersedia dalam berbagai bentuk sediaan, termasuk tablet padat dan sirup cair, yang memiliki perbedaan signifikan dalam stabilitas jangka panjang. Ulasan ini menganalisis data dari sepuluh studi jurnal (2013–2024) yang membandingkan stabilitas paracetamol dalam berbagai bentuk sediaan. Metode yang digunakan adalah tinjauan pustaka terhadap stabilitas fisik dan kimia di berbagai kondisi penyimpanan. Bentuk sediaan padat, seperti tablet, umumnya menunjukkan stabilitas jangka panjang yang sangat baik. Ketika disimpan dalam kemasan tersegel pada suhu 30 °C dan kelembapan relatif 75%, tablet mempertahankan potensi dan kadar impuritas rendah hingga lima tahun. Sebaliknya, bentuk sediaan cair seperti suspensi oral lebih cepat mengalami degradasi setelah dibuka. Misalnya, suspensi Panadol® yang telah dibuka tetap memenuhi kualitas yang dapat diterima selama sekitar lima bulan dalam kondisi optimal (disimpan dingin dan terlindung dari cahaya), namun hanya sekitar 3,5 bulan jika disimpan pada suhu tinggi. Produk degradasi utama, p-aminofenol (PAP), tetap di bawah 0,005% pada tablet, tetapi melebihi batas 0,1% pada sebagian besar suspensi yang telah dibuka. Faktor formulasi seperti pH dan penggunaan kosolven (misalnya gliserin, PEG 400) sangat memengaruhi stabilitas cairan. Sirup dengan kombinasi PEG 400 + gliserin menjaga pH tetap stabil (5,6–6,8). Kesimpulannya, bentuk padat lebih stabil dibandingkan bentuk cair, dan formulasi serta penyimpanan yang tepat sangat penting untuk menjaga kualitas produk.

Kata kunci : Formulasi, Paracetamol, Stabilitas jangka panjang, Tablet, Sirup.

1. LATAR BELAKANG

Paracetamol (asetaminofen) merupakan obat analgesik dan antipiretik yang sangat luas digunakan di seluruh dunia. Obat ini tersedia dalam berbagai bentuk sediaan farmasi, antara lain tablet, kapsul, dan sirup, untuk memenuhi kebutuhan pasien berbagai usia. Stabilitas jangka panjang sediaan obat, termasuk paracetamol, adalah aspek krusial yang menentukan umur simpan (shelf-life) produk. Stabilitas yang baik menjamin bahwa kadar zat aktif tetap

berada dalam rentang yang ditetapkan dan produk tidak mengalami perubahan mutu atau menghasilkan impuritas berbahaya selama penyimpanan. Sebaliknya, ketidakstabilan dapat menyebabkan penurunan potensi terapi dan peningkatan risiko efek samping akibat produk degradasi.

Secara umum, sediaan padat seperti tablet cenderung lebih stabil dibanding sediaan cair. Produk cair (misalnya sirup) mengandung banyak komponen pendukung (pemanis, perasa, pengawet, dll.) dan disimpan dalam wadah multidosis, sehingga lebih rentan terhadap degradasi fisika, kimia, maupun mikrobiologi. Setelah wadah sirup dibuka, paparan berulang terhadap udara dan kemungkinan kontaminasi dapat secara dramatis mempersingkat masa simpannya. Paracetamol dalam bentuk larutan diketahui mudah mengalami hidrolisis karena sifat kimianya yang kurang stabil dalam air. Laju degradasi dipengaruhi oleh suhu, cahaya, dan terutama pH larutan: paracetamol terurai lebih cepat pada kondisi sangat asam atau basa, dengan kestabilan optimal dicapai sekitar pH netral (pH ~6). Ulfa & Irawan (2019) (dalam Fatimi et al., 2024) melaporkan bahwa pada pH optimal sekitar 6 dan suhu 25 °C, paracetamol dalam larutan memiliki waktu paruh degradasi yang sangat panjang (~21,8 tahun), menandakan stabilitas yang cukup baik pada kondisi tersebut. Namun, pada pH ekstrim atau suhu tinggi, proses penguraian menjadi para-aminofenol dan senyawa quinon-imine dapat berlangsung jauh lebih cepat.

Stabilitas jangka panjang sediaan paracetamol sangat dipengaruhi oleh formulasi dan kondisi penyimpanan. Bahan tambahan (ekspisien) yang digunakan dalam formulasi tablet atau sirup dapat memengaruhi kestabilan kimia dan fisik selama penyimpanan. Sebagai contoh, paracetamol tergolong sedikit larut dalam air (1:70), sehingga pembuatan sediaan sirup memerlukan penambahan cosolvent (pelarut pendamping) atau surfaktan untuk membantu melarutkan paracetamol dan menjaga stabilitas larutan. Pemilihan kosolven yang tepat penting untuk mencegah kristalisasi atau percepatan degradasi zat aktif. Pengemasan juga berperan: wadah kedap udara dan kelembapan (misalnya blister aluminium untuk tablet) dapat memperlambat kerusakan akibat udara lembap, sementara wadah sirup multidosis yang sering dibuka akan meningkatkan paparan terhadap oksigen dan mikroba.

Dari sisi regulatori, uji stabilitas menjadi persyaratan standar sebelum produk obat didaftarkan. Pedoman ICH Q1A(R2) dan pedoman regional (misalnya ASEAN) mengatur desain studi stabilitas untuk menetapkan umur simpan. Menurut pedoman ASEAN, kondisi uji stabilitas jangka panjang yang umum untuk wilayah beriklim tropis (Zona IVb) adalah suhu 30 °C ±2° dengan RH 75% ±5%. Sediaan obat yang disimpan pada kondisi tersebut selama periode tertentu (misalnya 12–60 bulan) harus tetap memenuhi spesifikasi mutu agar dapat

diberi label umur simpan sesuai data stabilitas. Uji dipercepat pada 40 °C/75% RH selama minimal 6 bulan juga dilakukan untuk memprediksi potensi perubahan lebih cepat. Jika suatu produk menunjukkan perubahan signifikan pada kondisi dipercepat, pedoman menganjurkan dilakukan pengujian tambahan (misalnya kondisi intermediate 30 °C/65% RH) atau perbaikan formulasi dan kemasan.

Artikel ini akan membahas perbandingan stabilitas jangka panjang sediaan parasetamol berdasarkan data eksperimental yang dilaporkan dalam berbagai penelitian. Fokus pembahasan mencakup stabilitas fisik (misalnya kekerasan, kerapuhan, waktu hancur tablet; penampakan, viskositas, pH sirup) maupun stabilitas kimia (kadar zat aktif dan impuritas degradasi, terutama p-aminofenol) pada berbagai bentuk sediaan parasetamol dan kondisi penyimpanan.

2. METODE PENELITIAN

Metode penelitian yang digunakan adalah kajian literatur (review artikel), bukan penelitian eksperimental langsung di laboratorium. Tujuannya adalah untuk menyimpulkan stabilitas jangka panjang parasetamol dari data yang sudah tersedia.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Stabilitas Parasetamol dalam Sediaan Tablet (Padat)

Hasil telaah menunjukkan bahwa sediaan tablet parasetamol yang diformulasi dan dikemas dengan baik umumnya memiliki stabilitas jangka panjang yang sangat baik. Studi stabilitas real-time 5 tahun pada tablet parasetamol 500 mg (dikemas dalam blister PVC/Alu) melaporkan tidak ada perubahan berarti baik secara fisik maupun kimia selama penyimpanan di kondisi 30 °C ±2°/75% RH. Penampakan tablet tidak berubah signifikan (tetap utuh, tidak terjadi perubahan warna atau bentuk). Kadar parasetamol tetap berada dalam 95–105% dari kadar awal (tidak menunjukkan penurunan potensi yang bermakna). Impuritas utama hasil degradasi, yaitu p-aminofenol (PAP), tetap berada di bawah batas deteksi praktis (<0,005%) sepanjang 60 bulan. Uji parameter fisik tablet seperti kekerasan dan kerapuhan juga tidak mengalami degradasi: kekerasan tablet tetap >70 N (sesuai spesifikasi USP) dan kerapuhan <2%. Berdasarkan data stabilitas yang sangat stabil ini, umur simpan produk tablet parasetamol tersebut ditetapkan 5 tahun pada label dengan kondisi penyimpanan “Simpan di bawah 30 °C”. Temuan serupa juga dicatat dalam beberapa penelitian lain, yakni bahwa storage pada suhu kamar terkontrol tidak banyak mempengaruhi kualitas tablet parasetamol selama beberapa tahun (significant change not observed). Hal ini menunjukkan bahwa secara intrinsik

parasetamol cukup stabil dalam bentuk padat, asalkan dilindungi dari kelembapan berlebih dan paparan langsung panas atau cahaya.

Dari sisi stabilitas fisik awal, kualitas tablet parasetamol dipengaruhi oleh komposisi formulasi, namun formulasi yang optimal dapat menghasilkan tablet dengan sifat fisik memenuhi syarat farmakope dan stabil dari waktu ke waktu. Sebagai contoh, Yuniarsih et al. (2023) melakukan review sejumlah formulasi tablet parasetamol dengan berbagai bahan pengikat dan penghancur. Secara umum, semua formula tablet yang diuji dalam studi-studi tersebut awalnya memenuhi persyaratan keseragaman bobot, kekerasan 4–8 kg, kerapuhan <1%, dan waktu hancur <15 menit. Salah satu formula optimum (metode granulasi basah) menghasilkan tablet dengan kekerasan ~5 kg dan koefisien variasi kandungan hanya ~5%, yang tetap stabil setelah uji penyimpanan tertentu (penurunan kekerasan kurang dari 1%) (Ardiansyah et al., sebagai dikutip dalam Yuniarsih et al., 2023). Ini mengindikasikan bahwa formulasi yang baik (menggunakan misalnya kombinasi pengikat PVP dan amilum yang tepat) dapat menjaga struktur tablet sehingga tidak rapuh atau melemah selama penyimpanan.

Namun, perlu dicatat bahwa beberapa bahan tambahan dapat memengaruhi stabilitas jangka panjang tablet. Contohnya, studi oleh Sulistriyani et al. (2021) menemukan bahwa penambahan kitosan sebagai superdisintegran pada orally disintegrating tablet (ODT) parasetamol dapat meningkatkan laju disintegrasi, tetapi pada konsentrasi tinggi kitosan ($\geq 5\%$) waktu hancur justru sedikit meningkat akibat tablet menjadi terlalu keras. Meskipun demikian, semua tablet ODT parasetamol dalam penelitian tersebut masih memenuhi syarat fisik farmakope dan stabil selama penyimpanan jangka pendek. Hal ini menekankan bahwa optimasi formulasi diperlukan untuk mencapai keseimbangan antara kestabilan fisik dan kinerja obat (misal kecepatan disintegrasi), terutama untuk sediaan khusus seperti ODT.

Secara keseluruhan, sediaan tablet parasetamol yang diformulasikan secara tepat menunjukkan stabilitas kimia jangka panjang yang unggul. Zat aktifnya relatif tahan terhadap kondisi lingkungan normal, sehingga degradasi kimia berlangsung lambat. Dengan pengemasan yang memadai (misal blister aluminium yang impermeabel terhadap uap air), masalah seperti serapan kelembapan yang bisa memicu hidrolisis dapat dicegah. Oleh karena itu, umur simpan tablet parasetamol dalam kondisi penyimpanan ruangan (25–30 °C, kelembapan sedang) umumnya panjang (2–5 tahun atau lebih). Produsen tetap perlu melakukan uji stabilitas akselerasi untuk memastikan tidak ada perubahan signifikan, tetapi data menunjukkan perubahan parameter tablet cenderung minimal bahkan pada 40 °C/75% RH selama 6 bulan.

Stabilitas Paracetamol dalam Sediaan Sirup/Suspensi (Cair)

Berbeda dengan tablet, sediaan cair paracetamol seperti sirup atau suspensi menunjukkan stabilitas yang lebih rentan terhadap kondisi penyimpanan dan masa penggunaan. Sediaan sirup paracetamol umumnya mengandung paracetamol terlarut parsial (karena kelarutan terbatas) dalam basis larutan gula, dengan berbagai eksipien seperti kosolven, pengawet, pengental, dan perasa. Sifat kompleks ini membuat sirup lebih peka terhadap degradasi kimia (misal hidrolisis, oksidasi) dan cemaran mikroba apabila penyimpanannya tidak optimal.

Salah satu isu utama adalah bahwa setelah botol sirup dibuka untuk pertama kali (in-use), stabilitas produk akan menurun seiring waktu. Mohammed et al. (2022) meneliti stabilitas selama penggunaan (in-use) sirup paracetamol merek Panadol® dalam wadah multidosis setelah dibuka, dengan menyimpan sampel pada enam kondisi penyimpanan berbeda yang mensimulasikan situasi di rumah. Hasilnya menunjukkan bahwa kualitas sirup dipengaruhi oleh suhu dan paparan cahaya: sampel yang disimpan di lemari es ($\approx 4\text{ }^{\circ}\text{C}$) dan tetap disimpan dalam karton luar (terlindung dari cahaya) mengalami degradasi paling minimal, sedangkan sampel yang disimpan di lingkungan panas ($\sim 40\text{ }^{\circ}\text{C}$) dan terkena cahaya mengalami degradasi lebih cepat. Shelf-life dalam penggunaan (waktu hingga potensi turun ke 90%, T_{90}) dihitung sekitar 5,3 bulan pada kondisi terbaik (dingin, gelap) dan hanya 3,45 bulan pada kondisi terburuk. Semua sampel, kecuali yang disimpan dalam kondisi terbaik, menunjukkan kenaikan kadar impuritas p-aminofenol (PAP) melebihi batas Farmakope Inggris (BP) 0,1% sebelum 6 bulan. Ini berarti, setelah $\sim 5\text{--}6$ bulan penggunaan, sirup paracetamol yang disimpan pada suhu ruang cenderung tidak lagi layak karena kadar impuritas sudah melampaui ambang aman. Peneliti merekomendasikan agar sirup paracetamol tidak digunakan lagi setelah 5 bulan sejak dibuka untuk menghindari paparan impuritas degradasi yang meningkat. Temuan ini sejalan dengan panduan bahwa sediaan cair multi-dosis perlu diuji stabilitas in-use-nya dan biasanya memiliki umur simpan terbatas pasca dibuka (seringkali 1–6 bulan tergantung formulasi dan ada/tidaknya pengawet) (Olfat et al., 2022).

Dari segi stabilitas kimia secara umum, paracetamol dalam larutan dapat terurai menjadi para-aminofenol melalui mekanisme hidrolisis. Reaksi ini dipercepat oleh kondisi asam/basa kuat dan suhu tinggi. Forced degradation study oleh Gokulan et al. (2023) memberikan ilustrasi ekstrem: ketika sampel paracetamol (serbuk dan tablet digerus) dipapar stress UV, panas ($60\text{ }^{\circ}\text{C}$), alkali (NaOH), asam (H_2SO_4), oksidator (H_2O_2), dan air (hidrolisis) selama 3 bulan, terjadi perubahan nyata dalam spektrum UV dan penurunan kadar paracetamol. Tiap kondisi stress menghasilkan derajat degradasi berbeda, namun secara kualitatif

menunjukkan parasetamol akan terdegradasi lebih cepat di lingkungan ekstrim: misalnya larutan basa kuat menyebabkan perubahan warna dan penurunan absorbansi parasetamol, indikasi terbentuknya produk degradasi. Meskipun kondisi ini jauh lebih keras daripada situasi penyimpanan normal, data forced degradation berguna untuk memahami sifat intrinsik molekul. Dalam konteks sirup, meskipun pH diformulasikan sekitar netral, adanya paparan suhu tinggi (di atas 30 °C) atau penyimpanan terlalu lama bisa mempercepat reaksi degradasi tersebut. Oleh karena itu, sirup parasetamol biasanya diberi label umur simpan 2–3 tahun dalam keadaan tertutup (belum dibuka) pada suhu kamar, dan setelah dibuka umur simpan efektifnya bisa jauh lebih singkat (beberapa bulan, seperti yang ditunjukkan studi in-use di atas).

Selain degradasi kimia, sediaan sirup juga menghadapi risiko penurunan stabilitas fisik. Parameter fisik seperti penampakan, warna, bau, rasa, viskositas, dan pH dapat berubah selama penyimpanan. Beberapa studi evaluasi formulasi sirup parasetamol dengan berbagai kosolven melaporkan hasil organoleptis dan pH yang relatif stabil dalam jangka pendek. Nisa & Tiadeka (2023) menguji sirup parasetamol dengan kombinasi kosolven PEG 400 dan gliserin dalam dua formula (perbandingan berbeda). Kedua formula tersebut tetap berwarna merah jernih dengan aroma stroberi dan rasa manis agak pahit yang tidak berubah dari awal (hari ke-0) hingga 7 hari penyimpanan pada suhu kamar. pH sirup sedikit turun dari 6,8 menjadi 6,5 untuk Formula 1, namun stabil di sekitar 5,6 untuk Formula 2 sepanjang 7 hari. Semua nilai pH ini berada dalam rentang pH 4–7 yang disyaratkan untuk sirup obat. Hasil serupa dilaporkan Singh et al. (2018) pada formulasi sirup parasetamol lainnya dengan PEG 400 dan gliserin: produk tetap jernih, tidak berbau, rasa manis, dengan pH sekitar 5,0–5,4 pada berbagai formula yang diuji.

Variasi kosolven lain juga telah dipelajari. Kurniawati & Rawar (2023) misalnya, membandingkan penggunaan sukrosa dan propilen glikol dalam sirup parasetamol (beberapa formula dengan proporsi berbeda). Secara organoleptik, sirup hasil formulasi berwarna kuning jernih, berbau jeruk, rasa asam pahit (karakteristik perisa) dan tidak menunjukkan perubahan mencolok selama pengujian awal. pH formulasi-formulasi tersebut berkisar antara 4,51 hingga 5,02 – semuanya masih dalam batas wajar untuk sirup, meskipun agak mendekati batas bawah keasaman. Ini mengindikasikan bahwa pemilihan kosolven dan perbandingan bahan (misal kadar gliserin, propilen glikol, sukrosa) dapat menghasilkan profil stabilitas fisik (pH, viskositas) yang berbeda, namun semua perlu dijaga agar tetap dalam rentang yang dapat diterima selama penyimpanan. Perubahan pH yang terlalu besar dapat mempercepat degradasi parasetamol (terutama jika pH keluar dari 4–7). Untungnya, pada formulasi-formulasi di atas, pH relatif stabil dalam jangka pendek. Tantangan selanjutnya adalah memastikan stabilitas

jangka panjang: misalnya apakah setelah disimpan berbulan-bulan terjadi perubahan warna (indikasi degradasi atau kontaminasi mikroba), atau penurunan kadar zat aktif.

Untuk menjaga stabilitas sirup parasetamol, beberapa strategi dapat diterapkan berdasarkan temuan penelitian:

- Penggunaan pengawet antimikroba: Sirup umumnya mengandung metil paraben, propil paraben, atau sodium benzoat untuk mencegah pertumbuhan mikroorganisme selama penyimpanan. Namun, efektivitas pengawet juga dipengaruhi oleh pH dan penyimpanan. Studi Olfat et al. (2022) menunjukkan bahwa meski tidak ada kontaminasi mikroba terlapor dalam 6 bulan uji in-use, aroma sirup berubah menjadi sedikit masam (asam stroberi) pada akhir studi, yang bisa menandakan perubahan kimia atau mikrobiologis minor. Menjaga kebersihan saat penggunaan (menghindari kontaminasi) dan menyimpan di tempat sejuk membantu mempertahankan stabilitas mikrobiologis.
- Pengendalian pH dan penyangga: Formulasi sirup sebaiknya mengandung penyangga yang mempertahankan pH optimal (sekitar 5–6) selama penyimpanan. Dengan demikian, meskipun terjadi produksi sedikit asam selama degradasi, sistem penyangga dapat mencegah pH turun drastis. Hal ini penting karena pH yang terlalu asam dapat mempercepat degradasi parasetamol lebih lanjut.
- Penggunaan kosolven yang tepat: Kosolven seperti gliserin dan propilen glikol selain meningkatkan kelarutan, juga dapat memengaruhi aktivitas air (water activity) dalam sirup. Aktivitas air yang lebih rendah dapat mengurangi laju reaksi hidrolisis dan pertumbuhan mikroba. Gliserin memiliki efek humektan dan dapat menurunkan tekanan uap air larutan, yang mungkin membantu stabilitas. Temuan Fatimi et al. (2024) menyimpulkan bahwa sirup dengan kombinasi PEG 400 + gliserin cenderung memiliki viskositas dan bobot jenis lebih tinggi daripada dengan propilen glikol, yang menandakan matriks larutan yang lebih “padat”. Viskositas lebih tinggi dapat memperlambat difusi molekul dan mungkin menurunkan laju reaksi degradasi. Namun, terlalu tinggi viskositas juga tidak diinginkan (sulit dituang, dll.), sehingga perlu keseimbangan.
- Pengemasan dan Penyimpanan: Botol sirup sebaiknya terbuat dari bahan buram atau gelap (misal kaca coklat) untuk melindungi dari cahaya UV yang dapat memicu fotodegradasi. Menyimpan sirup di tempat sejuk (di bawah 25 °C, idealnya 2–8 °C jika diizinkan) akan memperlambat reaksi kimia degradasi secara signifikan (karena laju

reaksi umumnya mengikuti Arrhenius, menurun pada suhu rendah). Konsumen juga disarankan menyimpan botol dalam kemasan karton luarnya dan menghindari menyimpan di kendaraan panas atau paparan sinar matahari langsung. Sebagaimana disebutkan sebelumnya, kondisi lemari es memperpanjang umur penggunaan sirup hingga >5 bulan, dibanding suhu ruang yang hanya ~3–4 bulan.

Tabel 1 di bawah merangkum perbandingan stabilitas jangka panjang parasetamol antara sediaan tablet (padat) dan sirup (cair) berdasarkan temuan kunci beberapa studi.

Tabel 1. Perbandingan Stabilitas Parasetamol pada Tablet vs. Sirup/Suspensi.

Aspek	Tablet Parasetamol (500 mg)	Sirup/Suspensi Parasetamol
Kondisi kemasan & penyimpanan	Dikemas blister kedap (PVC/Alu); disimpan 30 °C/75% RH (zone IVb).	Botol polietilen tereftalat; disimpan setelah dibuka pada kondisi rumah (2–8 °C hingga >30 °C).
Lama stabil (umur simpan)	≥ 5 tahun tanpa perubahan signifikan.	~5,5 bulan (setelah dibuka) pada kondisi terbaik; turun menjadi ~3–4 bulan pada penyimpanan kurang ideal. Umur simpan tertutup biasanya 2–3 tahun.
Perubahan zat aktif	Kadar tetap 95–100% (tidak ada penurunan poten bermakna) setelah 60 bulan.	Kadar menurun ~10% dalam 3–6 bulan pasca buka (T ₉₀ sekitar 3,5–5,3 bulan).
Impuritas degradasi (PAP)	<0,005% sepanjang 5 tahun (tidak terdeteksi signifikan).	>0,1% dicapai dalam ≤5 bulan kecuali jika disimpan sangat baik (refrigerator).
Stabilitas fisik	Tidak ada perubahan penampakan, kekerasan tetap sesuai spesifikasi (± sedikit penurunan).	Warna/bau sedikit berubah setelah beberapa bulan (aroma agak masam). Peningkatan kekeruhan dapat terjadi jika terkontaminasi. pH cenderung stabil (tetap 4–6) selama ≤1 bulan, mungkin turun sedikit seiring waktu lebih panjang. Viskositas bisa berkurang jika zat aktif terdegradasi.

Faktor kritis	Kelembapan (hindari kemasan rusak); panas ekstrim (>40 °C) dapat mempercepat degradasi ringan.	Suhu penyimpanan setelah buka (dingin lebih baik); hindari paparan cahaya; tutup rapat untuk mencegah kontaminasi mikroba dan oksidasi.
----------------------	--	---

Pada Tabel 1 di atas terlihat jelas bahwa tablet paracetamol memiliki margin stabilitas yang jauh lebih tinggi dibanding sirup paracetamol setelah wadah dibuka. Meskipun kedua bentuk sediaan pada akhirnya mengantarkan zat aktif yang sama, karakteristik fisikokimia matriks sediaan dan interaksinya dengan lingkungan sangat memengaruhi laju degradasi paracetamol.

Dalam konteks pengembangan produk, hasil-hasil ini mengingatkan formulator dan industri farmasi untuk:

- Memilih bentuk sediaan sesuai kebutuhan stabilitas: Untuk keperluan penyimpanan jangka panjang atau di lingkungan kurang terkontrol, bentuk tablet/kapsul mungkin lebih disarankan. Sediaan cair cocok untuk pasien pediatrik atau yang sulit menelan, namun perlu edukasi bahwa stabilitasnya lebih terbatas.
- Menetapkan informasi umur simpan yang realistis: Data stabilitas ilmiah seperti di atas perlu digunakan untuk menentukan tanggal kedaluwarsa dan informasi “berapa lama boleh dipakai setelah dibuka” pada etiket sirup. Sebagai contoh, memberikan instruksi “habiskan dalam X bulan setelah dibuka” pada sirup paracetamol akan melindungi pasien dari penggunaan produk yang sudah menurun mutu/kadarnya.
- Mengikuti pedoman stabilitas saat registrasi: Otoritas seperti BPOM di Indonesia mensyaratkan data uji stabilitas real-time dan dipercepat untuk setiap produk. Perusahaan perlu memastikan studi tersebut mencakup skenario terburuk (misal iklim tropis lembap) agar produk aman sepanjang distribusi dan penyimpanan. Pendekatan “bias ke kondisi lebih berat” dalam rancangan uji stabilitas dianjurkan untuk memberikan margin keamanan.

4. KESIMPULAN

Stabilitas jangka panjang sediaan paracetamol bervariasi tergantung bentuk sediaan, formulasi, dan kondisi penyimpanannya. Sediaan tablet paracetamol umumnya sangat stabil secara kimia maupun fisik; penelitian menunjukkan tablet 500 mg dalam kemasan tertutup

dapat bertahan hingga 5 tahun pada kondisi ruang (25–30 °C) tanpa perubahan mutu yang berarti. Kadar zat aktif tetap dalam batas farmakope dan impuritas degradasi p-aminofenol hampir tidak terbentuk. Formulasi tablet yang optimal (pemilihan eksipien pengikat, penghancur, dan pelicin yang tepat) menghasilkan tablet dengan kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur memenuhi syarat dan tetap stabil selama penyimpanan. Sebaliknya, sediaan sirup/suspensi parasetamol lebih rentan mengalami degradasi. Meskipun formulasi sirup dapat dijaga stabil dalam jangka pendek (misal pH 4–6,5 stabil dalam beberapa minggu) dengan penggunaan kosolven dan pengawet yang sesuai, dalam jangka panjang potensi penurunan kadar dan peningkatan impuritas tetap lebih besar daripada tablet. Studi stabilitas in-use menunjukkan sirup parasetamol sebaiknya digunakan tidak lebih dari ~5 bulan setelah botol dibuka, terutama bila disimpan pada suhu ruang, karena setelah periode tersebut kadar parasetamol dapat turun di bawah 90% dan impuritas p-aminofenol melebihi batas aman.

Faktor-faktor yang mempengaruhi stabilitas parasetamol antara lain suhu (peningkatan suhu mempercepat degradasi), kelembapan (untuk sediaan padat, paparan uap air dapat memicu hidrolisis), pH (larutan paling stabil mendekati pH netral), cahaya (UV dapat memicu fotodegradasi), serta formula eksipien (misal kosolven yang menurunkan aktivitas air dapat meningkatkan stabilitas sirup). Dengan memahami faktor-faktor ini, formulasi dapat dirancang untuk memaksimalkan stabilitas – misalnya dengan penambahan antioksidan, pemilihan penyangga pH, atau pengemasan kedap.

Kesimpulannya, parasetamol termasuk molekul obat yang stabil dalam kondisi normal, terutama sebagai sediaan padat. Stabilitas jangka panjang dapat dicapai hingga bertahun-tahun tanpa degradasi signifikan. Namun, dalam sediaan cair, parasetamol memerlukan penanganan lebih cermat; umur simpan efektifnya lebih pendek dan dipengaruhi oleh cara penyimpanan pasca pembukaan. Produsen dan tenaga kesehatan perlu memberikan informasi penyimpanan yang jelas kepada pengguna untuk memastikan keamanan dan kemanjuran obat tetap terjaga hingga akhir masa pakainya. Dengan kepatuhan terhadap pedoman stabilitas ICH/ASEAN dan praktek formulasi yang baik, sediaan parasetamol dapat disediakan kepada masyarakat dengan jaminan mutu sepanjang umur simpannya yang ditetapkan.

DAFTAR REFERENSI

- Adel, O. S. A. M., Bin Yahia, A. R. A., & Saeed, A. A. M. (2022). *In-use stability study of paracetamol original brand of oral suspension: Simulated in-home storage conditions*. American Journal of Biomedical Science & Research, 17(2), 132–139.
- Association of Southeast Asian Nations (ASEAN). (2013). *ASEAN Guideline on Stability Study of Drug Product (Rev. 2)*. Jakarta: ASEAN Secretariat.
- Bahtiar, I., & Asmara, R. (2021). The role of packaging in enhancing the stability of paracetamol formulations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 22(8), 158–164.
- Fatimi, H. A., Larasati, R. D., Manurung, D. Y. S., Ramadhana, I. H. A., Putranti, I. N. D., Kholifatuzzahroh, & Shafwa, M. (2024). *Pengaruh variasi kosolven terhadap stabilitas sirup paracetamol (Review Artikel)*. Jurnal Ilmiah Farmasi Imelda (JIFI), 8(1), 69–77.
- Gokulan, P. D., Senthilkumar, K. L., Komathi, A., Arun, R., Deephika, M., & Dhatchana, R. (2023). *Degradation study of paracetamol in bulk and tablet using UV spectroscopy*. International Journal of Pharmaceutical Research and Applications, 8(1), 27–34.
- Hakim, M. N., & Fahmi, R. (2023). Stability of paracetamol formulations in tropical climates: A stability study review. *International Journal of Pharmaceutics and Pharmacology*, 19(7), 121–128.
- International Council for Harmonisation (ICH). (2003). *Q1A(R2): Stability testing of new drug substances and products*. Geneva: ICH.
- Khairunnisa, M., & Ramadhan, A. (2023). The effect of light and temperature on the stability of paracetamol syrup. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 45(4), 1345–1352.
- Kurniati, W., & Sari, P. (2022). Long-term stability of paracetamol tablets: Real-time and accelerated stability studies. *Pharmaceutical Development and Technology*, 27(6), 923–931.
- Kurniawati, L., & Rawar, M. (2023). *Pengaruh sukrosa dan propilen glikol sebagai kosolven terhadap stabilitas fisik sirup paracetamol*. Jurnal Farmasi, 9(1), 45–52.
- Nisa, K., & Tiadeka, D. (2023). *Stabilitas sirup paracetamol dengan kombinasi kosolven PEG 400 dan gliserin*. Jurnal Farmasi, 8(2), 123–130.
- Patel, R., & Jadhav, P. (2021). A comparative study of stability testing of paracetamol in different tablet formulations. *Journal of Pharmaceutical Science*, 12(3), 421–429.
- Saleh, M. I., & Ali, M. M. (2023). Effect of excipients on the stability of paracetamol tablets: A critical review. *Journal of Drug Development and Industrial Pharmacy*, 49(2), 224–230.
- Shidiq, A. T., & Murniati, I. (2020). The effect of storage conditions on the stability of liquid paracetamol formulations. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 14(5), 279–285.
- Singh, D., Patel, B., & Gupta, V. (2018). *Formulation evaluation of paracetamol syrup with*

PEG-glycerin cosolvent system. International Journal of Pharmacy, 10(1), 55–60.

- Sulistriyani, K., Nawangsari, D., & Kurniasih, K. I. (2021). *Pengaruh variasi konsentrasi kitosan sebagai bahan penghancur terhadap sifat fisik tablet ODT paracetamol*. Jurnal Farmasi, 7(1), 15–22.
- Suryani, L., & Tunjung, D. (2023). Hydrolytic stability of paracetamol in various syrup formulations under different storage conditions. Indonesian Journal of Pharmaceutical Chemistry, 30(2), 145–152.
- Wijayanti, P., & Hadi, W. (2022). Review on formulation strategies for improving the stability of paracetamol in syrup dosage form. Indonesian Journal of Pharmaceutical Sciences, 5(1), 21–27.
- Yuniarsih, N., Budiyantri, L. E., Amallia, S., Saputra, M. Y. K. A., Anisa, M. A., Sagala, B. C., ... Amelia, A. (2023). *Perbandingan hasil uji stabilitas fisik tablet paracetamol dengan berbagai formulasi: Review artikel*. Innovative: Journal of Social Science Research, 3(2), 6808–6824.
- Zakaria, S., & Rosyidah, S. (2021). Impact of humidity on the degradation of paracetamol in liquid formulations. Journal of Applied Pharmaceutical Science, 11(4), 89–94.