

REVIEW ARTIKEL PENGARUH VARIASI KOSOLVEN TERHADAP STABILITAS SIRUP PARACETAMOL

Hana Anisa Fatimi¹, Rizky Dwi Larasati², Devi Yanthre Sari Manurung³, Irma Hazira Awalinda
Ramadhana⁴, Inneke Nurul Dwi Putranti⁵, Kholifatuzzahroh⁶, Mayra Shafwa⁷
^{1,2,3,4,5,6,7}Department of Pharmacy, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia

Article Info

Article history:

Received Sep 12, 2024

Revised Sep 14, 2024

Accepted Sep 30, 2024

Keywords:

Co-solvent
Paracetamol
Syrup
Stability

ABSTRACT

The syrup is made with the aim of increasing patient acceptance in taking medicine because it is convenient and practical when consumed. Paracetamol is classified as a drug that is rather difficult to dissolve in water with a water solubility of 1: 70 so that in the formulation of syrups it is necessary to assist the dissolution process with several methods such as cosolventation and the addition of surfactants. This review article aims to analyze the studies that have been conducted related to the effect of cosolvent variations on the stability of paracetamol syrup preparation formulations. Several tests were conducted to evaluate the preparation of paracetamol syrup, namely organoleptic test, content determination test, pH test, viscosity test, and specific gravity test. Data was obtained from relevant literature sources such as Google Scholar, ResearchgateNet and Science direct and obtained 10 journals that met the criteria. The use of different cosolvents in syrup will produce different physical values. Paracetamol syrup with PEG 400 and glycerin cosolvents had greater viscosity than paracetamol syrup with propylene glycol and Ryoto sugar ester cosolvents. Paracetamol syrup with PEG 400 and glycerin cosolvents had a greater specific gravity than paracetamol syrup with propylene glycol cosolvents and Ryoto sugar ester surfactant. Based on the results of a review of 10 journal articles, it appears that the use of different cosolvents in paracetamol syrup preparations can modify the preparation and affect the level of stability of the resulting syrup preparation.

This is an open access article under the [CC BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license.



Corresponding Author:

Hana Anisa Fatimi,
Department of Pharmacy,
Universitas Sebelas Maret,
Jl. Ir Sutami 36 Kentingan, Jebres, Surakarta, Jawa Tengah, Indonesia 57126.
Email: hanafatimi@staff.uns.ac.id

1. INTRODUCTION

Sirup merupakan sediaan pekat dalam air dari gula atau pengganti gula, tidak ditambahkan bahan tambahan, pewangi dan obat-obatan (Kurniawati & Rawar, 2023). Sirup adalah sediaan yang mengenkakan untuk pemberian suatu bentuk cairan dari obat yang mempunyai rasa tidak enak. Sirup bisa efektif dipergunakan dalam pemberian obat untuk anak-anak, sebab memiliki berbagai

macam rasa sehingga anak menyukai dan meminumnya tanpa rasa pahit (Nisa & Tiadeka, 2023). Menurut Farmakope Indonesia, sirup adalah larutan pekat gula atau gula lain yang sesuai yang ditambahkan obat atau parfum, merupakan larutan bening dengan rasa manis. Sirup kecuali dinyatakan lain dinyatakan lain, kandungan sakarosa ($C_{12}H_{22}O_{11}$) tidak kurang dari 64% dan tidak lebih dari 66%. Sebagian besar sirup mengandung komponen-komponen berikut ini sebagai tambahan air yang telah dimurnikan dan semua bahan obat yang ada gula, biasanya sukrosa atau gula pengganti yang digunakan untuk memberikan rasa manis dan kental, pengawet antimikroba, penyedap rasa agen, dan pewarna (Evianna Pratiwi & Setiawan, 2020). Paracetamol dalam bentuk larutan sangat rentan terjadi hidrolisis karna sifatnya yang tidak stabil. Sediaan paracetamol yang berbentuk larutan meningkatkan sifat mudahnya terhidrolisis menjadi aminofenol dan terpecah menjadi quinon-imin. Hal ini karena dekomposisi paracetamol meningkat jika misal pada temperatur dinaikan dan jika terkena cahaya secara langsung maka sifat tidak stabil pada paracetamol dalam larutan akan sangat dipengaruhi oleh pH larutan. Paracetamol mengalami hidrolisis pada kasus pH asam dan basa namun proses dekomposisi terjadi mendekati pH optimum 6, dan waktu paruh produk sediaan paracetamol terdegradasi adalah 21,8 tahun pada suhu $25^{\circ}C$ (Ulfa & Irawan, 2019). Paracetamol atau *N-asetil-para-aminofenol* adalah suatu obat bersifat analgesik dan antipiretik yang sering digunakan oleh masyarakat. Sediaan paracetamol dapat ditemukan secara mudah dalam bentuk tablet, kapsul, dan sirup. Obat paracetamol mempunyai sifat sukar larut dalam air.

Formulasi sediaan sirup melibatkan penggunaan berbagai eksipien untuk mencapai stabilitas, efektivitas, dan kenyamanan penggunaan. Salah satu komponen penting dalam formulasi ini adalah kosolven. Salah satu tantangan utama dalam formulasi sediaan sirup paracetamol yaitu dengan memastikan stabilitas kimia dan fisik obat selama masa simpan, stabilitas ini dipengaruhi oleh kosolven yang digunakan. Kosolven digunakan untuk meningkatkan kelarutan zat aktif dalam larutan, mengoptimalkan viskositas, dan menjaga stabilitas kimiawi serta fisik dari sediaan. Pemilihan kosolven yang tepat sangat penting karena dapat mempengaruhi karakteristik fisiko-kimia, bioavailabilitas, serta profil farmakokinetik dari paracetamol dalam sediaan sirup Variasi kosolven dalam formulasi sirup paracetamol dapat memberikan pengaruh yang signifikan terhadap sifat akhir produk. Kosolven yang sering digunakan meliputi gliserin, propilen glikol, dan etanol. Masing-masing kosolven memiliki sifat fisiko-kimia yang unik yang dapat mempengaruhi kelarutan, stabilitas, dan rasa dari sirup. Oleh karena itu, pemahaman mendalam mengenai pengaruh variasi kosolven pada formulasi sediaan sirup paracetamol sangat penting untuk mengembangkan produk yang aman, efektif, dan diterima dengan baik oleh pasien (Noviza et al., 2015).

Kosolven adalah zat yang ditambahkan ke dalam larutan untuk meningkatkan kelarutan bahan aktif yang kurang larut dalam pelarut utama. Dalam formulasi sirup, kosolven digunakan untuk memastikan bahwa bahan aktif obat tetap larut dan stabil sepanjang masa simpan produk. Kosolven dalam sirup berfungsi untuk: meningkatkan kelarutan banyak bahan obat yang tidak larut sempurna dalam air. Kosolven membantu meningkatkan kelarutan bahan aktif sehingga dapat tercampur merata dalam sirup. Menjaga stabilitas kimia dan fisik kosolven dapat membantu mencegah degradasi kimia bahan aktif dengan menstabilkan molekul obat dan mengurangi kemungkinan terjadinya reaksi kimia yang tidak diinginkan. Mengoptimalkan Viskositas. Viskositas sirup harus cukup tinggi untuk memberikan tekstur yang diinginkan, tetapi tidak terlalu tinggi sehingga sulit untuk diminum. Kosolven membantu mencapai viskositas yang tepat. Memperbaiki Rasa, Beberapa kosolven dapat memperbaiki rasa sirup, membuatnya lebih enak diminum, terutama oleh anak-anak. Kosolven dapat mempengaruhi berbagai sifat fisik dan kimia dari sediaan farmasi, termasuk viskositas, stabilitas kimia, bioavailabilitas, dan profil farmakokinetik. Stabilitas kimiawi: Mengacu pada ketahanan bahan aktif terhadap degradasi kimia selama penyimpanan. Faktor-faktor seperti suhu, pH, cahaya, dan interaksi dengan bahan tambahan dapat mempengaruhi stabilitas kimiawi. Kosolven dapat mempengaruhi stabilitas kimiawi dengan cara memodifikasi lingkungan mikro di sekitar molekul obat, sehingga mengurangi laju degradasi. Stabilitas fisik mengacu pada ketahanan bentuk fisik sediaan terhadap perubahan selama penyimpanan, seperti viskositas, penampilan, dan homogenitas (Kurniawati & Rawar, 2023).

Kosolven dapat mempengaruhi stabilitas fisik dengan cara mempengaruhi struktur mikro dan makro dari formulasi. Variasi kosolven dalam formulasi sirup paracetamol dapat mempengaruhi beberapa aspek, antara lain: Kelarutan Paracetamol: Kosolven dengan sifat hidrofilik yang tinggi, seperti gliserin dan propilen glikol, dapat meningkatkan kelarutan paracetamol dalam air. Penambahan kosolven dapat meningkatkan interaksi antara paracetamol dan pelarut, sehingga meningkatkan kelarutan. pH dan Stabilitas: pH larutan dapat dipengaruhi oleh jenis kosolven yang digunakan. Beberapa kosolven dapat menyebabkan perubahan pH yang signifikan, yang pada gilirannya dapat mempengaruhi stabilitas kimiawi paracetamol. Viskositas dan Rasa: Penambahan kosolven dapat mengubah viskositas sirup, yang dapat mempengaruhi sensasi rasa dan kenyamanan penggunaan. Kosolven seperti gliserin cenderung meningkatkan viskositas, sementara etanol dapat menurunkan viskositas. Interaksi dengan bahan tambahan kosolven dapat berinteraksi dengan bahan tambahan lain dalam formulasi, seperti pemanis, pengawet, dan agen pengental. Interaksi ini dapat mempengaruhi stabilitas keseluruhan formulasi (Ulfa & Irawan, 2019).

Evaluasi stabilitas fisik sediaan sirup dilakukan untuk mengetahui apakah sediaan sirup yang dibuat dapat layak dikonsumsi nantinya. Evaluasi sifat fisik yang dilakukan untuk sediaan sirup berupa uji organoleptik (rasa, warna, dan bau), uji homogenitas, uji pH serta uji waktu tuang. Stabilitas obat dapat diketahui dari ada atau tidaknya penurunan kadar zat berkhasiat dalam obat atau terjadinya perubahan penampilan sediaan obat selama penyimpanan hingga mencapai waktu kadaluarsanya. Paracetamol digunakan sebagai obat analgesik-antipiretik yaitu berfungsi sebagai pereda nyeri. Jalur utama degradasi yang menyebabkan paracetamol tidak stabil selama penyimpanan obat adalah peristiwa hidrolisis yang memecah paracetamol menjadi 4-aminofenol yang bersifat toksik. Menurut British Pharmacopoeia, kadar sirup paracetamol tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 110% dari jumlah etiket (Husen et al., 2015). Dalam beberapa penelitian sebelumnya, telah dikaji bahwa variasi kosolven dapat berpengaruh terhadap stabilitas formulasi sediaan sirup paracetamol. Oleh karena itu, penulisan artikel literatur ini bertujuan untuk mengidentifikasi kosolven yang memiliki pengaruh terhadap stabilitas kimia dan fisik sediaan sirup, mengevaluasi studi-studi yang telah dilakukan mengenai stabilitas sirup paracetamol dengan berbagai perbedaan kosolven, mengeksplorasi dan menganalisis berbagai studi yang telah dilakukan terkait pengaruh variasi kosolven pada formulasi sediaan sirup paracetamol. Dengan mengumpulkan dan membandingkan temuan-temuan dari literatur yang ada, diharapkan artikel ini dapat memberikan wawasan komprehensif yang bermanfaat bagi para mahasiswa farmasi dalam merancang formulasi sediaan sirup paracetamol yang optimal. Kajian literatur ini juga memiliki implikasi praktis dan kritis dalam industri farmasi, dapat membantu dalam pemilihan bahan baku tepat serta proses formulasi dalam skala besar.

2. RESEARCH METHOD

Strategi teknik pengumpulan data dilakukan dengan studi pustaka dan penelusuran informasi digital dengan sasaran tujuan berupa studi literatur (*literature review*) mencari informasi dari sumber literatur yang relevan selama satu minggu pada bulan Juni 2024 dengan mencari 24 referensi dari *Google Scholar*, *ResearchgateNet* dan *Scencedirect*, serta website resmi pada rentang tahun 2014-2024. Studi pustaka dilakukan dengan mengidentifikasi masalah mengenai perbedaan kosolvensi pada perbedaan formulasi. Metode penulisan melalui pendekatan kualitatif, yaitu penelitian yang bersifat deskriptif dan cenderung menggunakan analisis. Fokus utama dalam penelitian kualitatif ini adalah pada proses analisis *literature review* penelusuran melalui kata kunci terkait: formulasi sirup paracetamol, evaluasi sediaan sirup, sediaan sirup, variasi kosolven sirup.

3. RESULTS AND ANALYSIS

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan dengan penelusuran jurnal artikel ilmiah ini, diperoleh beberapa jurnal artikel ilmiah yang sesuai dengan kata kunci yang peneliti cari. Setelah dilakukan skrining yang masuk dalam kriteria inklusi dari kata kunci jurnal artikel ilmiah yang dicari, didapatkan beberapa jurnal artikel ilmiah yang di-*review* pada tabel berikut.

Tabel 1. Daftar Jurnal Artikel Referensi Kategori Formulasi dan Evaluasi Sediaan Obat Sirup Paracetamol dengan Variasi Kosolven pada hasil organoleptis dan pH

No.	Metode	Formulasi	Hasil Evaluasi	Referensi
1.	Kosolvensi	Sirup paracetamol dengan kosolven PEG 400 dan gliserin. F1: PEG 400 10% dan gliserin 10% F2: PEG 400 15% dan gliserin 5%	Hasil Organoleptis: F1 dan F2 hari ke-0 dan hari ke-7 berwarna merah, bau aroma stroberi, dan rasa manis sedikit pahit. Hasil pH: pH sirup hari ke-0 F1 dan F2 ebesar 6,8 dan 5,6. pH sirup hari ke-7 F1 dan F2 sebesar 6,5 dan 5,6. Sejalan dengan penelitian Wulandari 2011 bahwa syarat pH sediaan sirup yaitu 4-7.	(Nisa & Tiadeka, 2023)
2.	Kosolvensi	Sirup paracetamol dengan kosolven PEG dan gliserin F1: 5.0 g dan 1.25g F2: 0 g dan 1.25 g F3: 5.0 dan 1.25 g F4: 5.0 g dan 1.25g	Hasil Organoleptis: Warna pada F1, F2, F3, dan F4 menunjukkan hasil jernih tanpa warna. Tidak berbau, dan berasa manis. Hasil pH: Pada hasil F1 didapatkan pH 5,39 : F2 = 5,16 : F3 = 5,09 : dan F4 = 5,04.	(Singh et al., 2018)
3.	Kosolvensi	Sirup paracetamol dengan sukrosa dan propilen glikol. F1: 30% dan 10% F2: 25% dan 15% F3: 20% dan 20% F4: 15% dan 25% F5: 10% dan 30%	Hasil Organoleptis: berbentuk cair, berwarna kuning, berbau jeruk, dan rasanya asam pahit. Hasil pH: 4,87; 4,84; 4,84; 5,02; dan 4,51	(Kurniawati & Rawar, 2023)
4.	Kosolvensi	Sirup paracetamol dengan kosolven etanol 96%, gliserol, dan propilen glikol. F1: 0 mL, 100 mL, 0 mL F2: 100 mg, 100 mL, 0 mL. F3: 0 mL, 0 mL, 100 mL.	Hasil Organoleptis: F1; F2; dan F3 berwarna bening, rasa manis sedikit pahit, dan berwarna merah. Hasil pH: 6,28 ± 0,02; 6,33 ± 0,02; dan 7,66 ± 0,02.	(Simpson et al., 2022)
5.	Kosolvensi	Sirup paracetamol dengan propilen glikol dan Ryoto sugar ester F1: 10 ml dan 0 F2: 0 dan 0,005 mg/ml F3: 0 dan 0,006 mg/ml F4: 0 dan 0,007 mg/ml F5: 10 ml dan 0,006 mg/ml F6: 10 ml dan 0,006 mg/ml F7: 10 ml dan 0,007 mg/ml	Hasil Uji Organoleptis: Sebelum penyimpanan F1 Berkabut ; F2 Berkabut ; F3 Berkabut ; F4 Bening ; F5 Bening ; F6 Bening; F7 Bening. Setelah penyimpanan F1 Bening; F2 Berwarna ; F3 Berwarna ; F4 Berwarna ; F5 Berwarna ; F6 Berwarna ; F7 Bening. Terjadi perubahan warna yang signifikan setelah penyimpanan 30 hari. Hasil pH: pH sebelum penyimpanan F1 6,69 ; F2 6,57 ; F3 6,62 ; F4 6,64 ; F5 6,58 ; F6 6,53 ; dan F7 ; 6,54. pH setelah penyimpanan F1 6,55 ; F2 6,57 ; F3 6,62 ; F3 6,40 ; F4 6,60 ; F5 6,45 ; F6 6,50 ; F7 6,50.	(Noviza et al., 2015)
6.	Kosolvensi	Sirup paracetamol berbasis madu dengan kosolven propilen glikol dan alkohol F1: Propilen glikol 15 g dan alkohol 7 ml	Hasil Uji Organoleptis : Semua formulasi tidak menunjukkan perubahan warna atau bau, serta tidak mengendap dan stabil. Hasil Uji pH: pH awal dari F1, F2, F3, dan F4 adalah 3,4, 3,5, 3,49, dan 4,1. F3 menunjukkan peningkatan nilai pH.	(Zaid et al., 2016)

	<p>F2: Propilen glikol 15 g dan alkohol 7 ml</p> <p>F4: Propilen glikol 15 g dan alkohol 7 ml</p> <p>F4: Propilen glikol 15 g dan alkohol 7 ml</p> <p>Perbedaan terdapat pada asal madu yang digunakan.</p>	
7. Kosolvensi	<p>Sirup paracetamol dengan ekstrak <i>Citrullus lanatus</i> sebagai pewarna</p> <p>F1: Etanol 10%, Propilen glikol %, dan <i>C. Lanatus</i> 20%</p> <p>F2: Etanol 10%, Propilen glikol 10%, dan <i>C. lanatus</i> 40%</p> <p>F3: Etanol 10%, Propilen glikol 10%, dan Amaranth</p> <p>F4: Etanol 10%, Propilen glikol 10%</p>	<p>Hasil Uji Organoleptis : Sirup cair, berwarna merah semangka. Formulasi menunjukkan degradasi cepat karena terjadi penurunan konsentrasi warna seiring berjalannya waktu</p> <p>Hasil Uji pH : 3,4 : stabilitas yang lebih baik ketika disimpan dalam botol berwarna kuning dibandingkan dengan botol biasa.</p>
8. Surfaktan	<p>Sirup paracetamol ekstrak bunga telang dengan kosolven propilen glikol.</p> <p>F1: Propilen glikol 12,96 gr dan ekstrak bunga telang 0,25%.</p> <p>F2: Propilen glikol 12,96 g dan ekstrak bunga telang 0,5%.</p> <p>F3: Propilen glikol 12,96 g dan ekstrak bunga telang 1%.</p> <p>F4: Propilen glikol 12,96 g.</p>	<p>Hasil Organoleptis: Formulasi sirup F1-F4 pada minggu ke-1, ke-2, ke-3, dan ke-4 berwarna ungu, berbau aroma segar, dan berasa manis. Hasil pengujian menunjukkan bahwa sediaan sirup paracetamol dengan menggunakan pewarna bunga telang memiliki warna ungu dengan intensitas warna yang bervariasi mulai dari berwarna ungu muda hingga ungu pekat.</p> <p>Hasil pH: pH sirup yang didapatkan adalah stabil dari minggu pertama hingga minggu keempat yaitu sebesar 4. Hal ini menunjukkan pH sirup paracetamol dari minggu pertama hingga keempat pada F1, F2, F3 dan F4 memenuhi persyaratan yaitu 4,5-5,1. telang ini dapat disebabkan karena adanya reaksi antara gula sukrosa dengan antosianin yang terkandung pada bunga telang, sehingga mengakibatkan penurunan konsentrasi gula dalam sirup.</p>
9. Kosolvensi	<p>Sirup paracetamol dengan kosolven propilen glikol dan PEG 400.</p> <p>F1: 250 g dan 0 g</p> <p>F2: 50 g dan 0 g</p> <p>F3: 0 g dan 100 g</p>	<p>Hasil Organoleptis: Sirup F1 dan F2 berwarna merah, jernih, rasa manis, dan beraroma raspberry. Sirup F3 berwarna merah, keruh, rasa manis, dan beraroma raspberry.</p> <p>Hasil pH: pH sirup F1; F2; dan F3 berturut-turut sebesar 6.0; 5.9; dan 6.2 memenuhi spesifikasi pH 5.5-6.5.</p>
10. Kosolvensi	<p>Sirup paracetamol dengan kosolven etanol, propilen glikol dan <i>D. carota</i>.</p> <p>10%; 10%, 2%, 10%; 10%, 2%, 10%, 10%, 0%</p>	<p>Uji Organoleptis : F1, F2, dan F3 berwarna kuning.</p>

Sirup adalah larutan pekat gula atau gula lain yang sesuai yang ditambahkan obat atau parfum, merupakan larutan bening dengan rasa manis (Evianna Pratiwi & Setiawan, 2020). Obat diklasifikasikan berdasarkan karakteristik kelarutan dan permeabilitasnya. *Biopharmaceutical*

Classification System (BCS) mengkategorikan obat dalam empat kelas, yaitu Kelas I, Kelas II, Kelas III, dan Kelas IV (Asad et al., 2023) (Rahman & Budiman, 2023). Paracetamol adalah salah satu obat antipiretik dan analgesik yang paling umum digunakan. Paracetamol diklasifikasikan ke dalam BCS kelas I, yaitu obat dengan permeabilitas tinggi (Srinivas & Singh, 2021). Paracetamol tidak mungkin terpengaruh oleh perubahan eksipien atau perubahan ukuran partikel bahan aktif (Grim et al., 2024). Paracetamol atau asetaminofen atau N-asetil-para-aminofenol adalah obat analgesik dan antipiretik yang populer digunakan. Paracetamol tergolong obat yang agak sukar larut dalam air, kelarutannya dalam air 1:70 (Noviza et al., 2015).

Metode pembuatan sirup sangat berkaitan dengan kelarutan bahan aktif yang digunakan. Semua artikel jurnal yang di-review digunakan metode kosolvensi dan penggunaan surfaktan. Kosolven adalah pelarut yang ditambahkan dalam suatu sistem untuk membantu melarutkan atau meningkatkan stabilitas dari suatu zat (Lafleur et al., 2018). Dimana penggunaan kosolven dapat mempengaruhi polaritas sistem yang dapat ditunjukkan dengan perubahan tetapan dielektriknya (Noviza et al., 2015). Kosolvensi merupakan cara yang umum dan efektif untuk meningkatkan kelarutan. Pada kosolvensi digunakan kombinasi kosolven untuk meningkatkan kelarutan obat dikenal sebagai pelarut bersama. Sistem ini bekerja dengan mengurangi tegangan antar muka antara larutan yang didominasi air dan zat terlarut hidrofobik. Sementara, surfaktan bersifat amfifilik yang memiliki ujung polar dan ujung non polar. Zat aktif permukaan meningkatkan laju disolusi terutama dengan meningkatkan pembasahan dan penetrasi cairan disolusi ke dalam partikel obat padat (Gupta et al., 2020). Surfaktan bekerja dengan menurunkan tegangan permukaan, tegangan antar muka, dan meningkatkan kestabilan partikel yang terdispersi serta mengontrol jenis formulasinya. Surfaktan dapat terserap ke dalam permukaan partikel minyak atau air sebagai penghalang yang akan mengurangi atau menghambat penggabungan dari partikel yang terdispersi (Wardana et al., 2019).

Evaluasi sediaan sirup dengan beberapa metode uji untuk menjamin bahwa sediaan sirup yang dibuat secara tetap memenuhi standar yang ditetapkan selama pembuatan. Dilakukan perbandingan uji yang sama dilakukan pada masing-masing artikel jurnal. Evaluasi sediaan sirup dapat berupa uji stabilitas yang terdiri dari uji organoleptis, uji penetapan kadar, uji pH, uji viskositas, dan uji bobot jenis. Uji organoleptis ini merupakan cara pengujian dengan menggunakan panca indera manusia untuk pengukuran daya penerimaan terhadap suatu produk dan memenuhi syarat mutu dari sediaan sirup yang baik. Sirup yang ideal yaitu stabil, homogen, tidak keruh, serta bebas dari kontaminasi dan pertumbuhan mikroba. Uji dilakukan selama waktu yang berbeda pada masing-masing jurnal. Hasil yang diperoleh pada masing-masing jurnal bahwa sediaan sirup stabil yang ditunjukkan tidak terjadi perubahan warna dan bau, serta tidak ada pengendapan. Sediaan sirup yang diperoleh jernih dan tidak keruh yang menunjukkan bahwa paracetamol telah larut sempurna. Maka, metode kosolvensi dan surfaktan yang digunakan dapat menghasilkan sediaan sirup yang baik.

Uji penetapan kadar diperlukan untuk mengetahui kadar dari sirup yang dibuat telah sesuai dengan yang dipersyaratkan atau tidak. Pada kosolven etanol 96%, gliserol, dan propilen glikol semua formulasi sirup paracetamol lolos uji kandungan bahan aktif seperti yang ditetapkan oleh British Pharmacopeia, 2018 (90% hingga 110% dari klaim label). Pada kosolven propilen glikol dan PEG kadar F1; F2; dan F3 sebesar 100,24%; 99,97%, dan 100,10%. Hasil ini sesuai dengan kompendia. Uji pH bertujuan untuk mengetahui stabilitas sirup berdasarkan keasaman dan kebasaannya, umumnya menggunakan pH meter. Spesifikasi pH sirup paracetamol adalah antara 3,8 dan 6,1, sedangkan pada *British Pharmacopoeia* standar spesifikasi pH *oral solution* sebesar 3-8. Uji pH merupakan parameter yang penting diketahui karena skor pH menunjukkan telah terjadi proses penyebaran bahan aktif di dalam sediaan. Modifikasi pH dilakukan untuk beberapa bahan aktif yang sukar larut dalam air untuk mempercepat proses kelarutannya dan mencegah adanya pengendapan (Khodijah et al., 2022). Keseluruhan formulasi sirup paracetamol pada jurnal yang dianalisis telah memenuhi spesifikasi pH sediaan sirup karena digunakannya asam sitrat sebagai pengatur pH atau kombinasi asam sitrat dan natrium sitrat sebagai pendapar. Formulasi dapat didasarkan pada perhitungan kapasitas *buffer* agar dapat bekerja dengan optimal.

Uji viskositas bertujuan untuk mengetahui kekuatan kekentalan sediaan yang nantinya akan mewakili ketahanan fluida untuk mengalir. Sirup akan berkurang mutunya jika memiliki viskositas kurang dari standar karena sirup akan sangat mudah dituang dan jika viskositasnya melebihi nilai standar maka sirup akan terlalu kental untuk dituang sehingga memungkinkan adanya suatu zat aktif yang tertinggal dalam wadah sediaan. Sediaan sirup memiliki viskositas sebesar 27-396 cps (Farmakope Indonesia IV, 1995). Pada kosolven PEG 400 dan gliserin tidak memenuhi persyaratan. Pada kosolven sukrosa dan propilen glikol menunjukkan hasil uji viskositas F1-F5 berada dalam rentang 1,1622 (F4) dan 3,2297 (F2). Peningkatan kadar sukrosa dapat meningkatkan massa sirup sehingga kekentalannya lebih tinggi. Pada kosolven propilen glikol dan Ryoto sugar, viskositas sediaan sebelum dan sesudah penyimpanan selama satu bulan tidak stabil dan berbeda. Pada kosolven propilen glikol terjadi perubahan viskositas selama penyimpanan karena adanya inversi sukrosa menjadi glukosa dan fruktosa yang dipengaruhi oleh suhu pemanasan. Semakin tinggi suhu pemanasan sukrosa dalam air semakin tinggi pula persentase gula invert yang terbentuk. Selain itu, inversi sukrosa juga dapat dipengaruhi oleh adanya kondisi asam. Uji bobot jenis sirup perlu dilakukan karena berhubungan dengan viskositas sirup. Bobot jenis menunjukkan banyaknya partikel zat yang terlarut tiap satuan volume (m/v), semakin banyak partikel yang terlarut, gesekan antar partikel semakin tinggi dan viskositasnya semakin tinggi pula (Lumbantoruan & Yulianti, 2016). Uji bobot jenis dilakukan untuk mengetahui bobot jenis sediaan sirup. Menurut literatur, bobot jenis sirup yang baik yaitu 1,3 g/ml (Ermawati & Wahdaniah, 2021). Uji bobot jenis hanya dilakukan pada beberapa artikel jurnal. Pada kosolven PEG 400 dan gliserin belum memenuhi nilai standar bobot jenis sirup. Pada kosolven sukrosa dan propilen glikol dihasilkan bobot jenis di bawah standar bobot jenis sirup. Pada kosolven PEG dan Ryoto sugar, didapat hasil bobot jenis di bawah standar bobot jenis sirup yaitu 1,3 g/mL. Namun, tidak terjadi perubahan yang signifikan setelah penyimpanan 30 hari. Pada kosolven propilen glikol, terjadi penurunan bobot jenis pada setiap minggunya. Namun, tidak berbeda signifikan ($p > 0,05$), sehingga dapat dikatakan F1, F2, F3 dan F4 memiliki berat jenis yang relatif stabil pada setiap minggunya.

4. CONCLUSION

Berdasarkan hasil literature review artikel yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa penggunaan kosolven berbeda pada sediaan sirup paracetamol dapat memodifikasi sediaan dan mempengaruhi tingkat kestabilan sirup paracetamol yang dihasilkan. Evaluasi sediaan sirup dapat berupa uji stabilitas yang terdiri dari uji organoleptis, uji penetapan kadar, uji pH, uji viskositas, dan uji bobot jenis. Perbedaan hasil terjadi karena setiap kosolven memiliki viskositas dan bobot jenis yang berbeda. Sirup paracetamol dengan kosolven PEG 400 dan gliserin memiliki viskositas yang lebih besar dari sirup paracetamol dengan kosolven propilen glikol dan Ryoto sugar ester. Hal tersebut berbanding lurus dengan bobot jenisnya. Sirup paracetamol dengan kosolven PEG 400 dan gliserin memiliki bobot jenis yang lebih besar dari sirup paracetamol dengan kosolven propilen glikol dan surfaktan Ryoto sugar ester.

REFERENCES

- Asad, M., Rasul, A., Abbas, G., Shah, M. A., & Nazir, I. (2023). Self-emulsifying drug delivery systems: A versatile approach to enhance the oral delivery of BCS class III drug via hydrophobic ion pairing. *PLoS ONE*, 18(6 June), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0286668>
- Ermawati, & Wahdaniah, N. (2021). PEMBUATAN DAN UJI STABILITAS FISIK SIRUP EKSTRAK KULIT BUAH SEMANGKA (*Citrullus lanatus* Thunb.). *Jurnal Kesehatan Yamsi Makassar*, 5(2), 14–22. <http://dx.doi.org/10.32382/mf.v18i1.2536>
- Evianna Pratiwi, D., & Setiawan, I. (2020). The Formulation of Rambutan Leaf (*Nephelium lappaceum* L.) Extract on Syrup Preparation. *Journal of Nutraceuticals and Herbal Medicine*, 3(1), 1–9. <http://journals.ums.ac.id/index.php/jnhm>
- Grim, J., Armogida, M., Kachroo, P., Siddiqui, K., Cavinato, M., & Araga, M. (2024). Bioequivalence of a New Pediatric Paracetamol Oral Suspension Compared With a Marketed Formulation in Healthy Adults: A Randomized, Open-Label Study. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental*, 100. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2024.100734>

- Gupta, R., Jain, V., Nagar, J. C., Ansari, A., Sharma, K., Sarkar, A., & Khan, M. S. (2020). Bioavailability Enhancement Techniques for Poorly Soluble Drugs: A Review. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*, 8(2), 75–78. <https://doi.org/10.22270/ajprd.v8i2.664>
- Halilu, E.M., Anthomy, P.P., Oveneri, A.C., & Kwari, J.S. (2023). Stability of Citrullus lanatus Thunb Extract as Colourant in Paracetamol Syrup Formulation. *International Journal of Pharmacognosy & Chinese Medicine*, 7(2), 1-7. <https://doi.org/10.23880/ipcm-16000243>
- Husen, R. W. M., Yamlean, P. V. Y., & Citraningtyas, G. (2015). Formulasi Dan Evaluasi Sirup Ektrak Daun SIDAGURI (*Sida rhombifolia* L.). *PHARMACON Jurnal Ilmiah Farmasi-UNSRAT*, 4(3), 134–138. <https://doi.org/10.35799/pha.4.2015.8851>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2020. *Farmakope Indonesia Edisi VI*. Indonesia : Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
- Khodijah, S., Rezaldi, F., & Us, S. (2022). Formulation and Test of the Effectiveness of Glass plate Leaf Extract Syrup (*Gardenia jasminoides* J. Ellis) as an Antipyretic Against Mice (*Mus musculus* L) INDUCED BY DPT VACCINE. *Journal of Biogeneration*, 7(1), 1–16. <https://e-journal.my.id/biogenerasi>
- Kumar, V. dan Goel, A. (2015). Formulation, evaluation and stabilization of paracetamol syrup. *International Journal of Pharma Professional's Research (IJPPR)*, 6(3), 1252-1255. <https://ijppronline.com/index.php/IJPPR/article/view/164>
- Kurniawati, A., & Rawar, E. (2023). Pengaruh Komposisi Sukrosa Dan Propilen Glikol Terhadap Karakteristik Fisik Sediaan Sirup Parasetamol. *Jurnal Farmasi Dan Kesehatan Indonesia*, 3(1), 56–65. <https://doi.org/10.61179/jfki.v3i1.425>
- Lafleur, R. P. M., Lou, X., Pavan, G. M., Palmans, A. R. A., & Meijer, E. W. (2018). Consequences of a cosolvent on the structure and molecular dynamics of supramolecular polymers in water. *Chemical Science*, 9(29), 6199–6209. <https://doi.org/10.1039/c8sc02257g>
- Lumbantoruan, P., & Yulianti, E. (2016). Pengaruh Suhu terhadap Viskositas Minyak Pelumas (Oli). *Jurnal Sainmatika*, 13(2), 26–34. <https://jurnal.univpgri-palembang.ac.id/index.php/sainmatika/article/view/993>
- Mohammed, A., Oveneri, A. C., & Emmanuel, H. M. (2022). Stability Studies of *Daucus carota* (Apiaceae) Extracts as Colourant in Paracetamol Syrup Formulation. *Nigerian Journal of Pharmacy*, 56(1), 49–55. <https://doi.org/10.51412/psnnjp.2022.5>
- Nisa, N. K., & Tiadeka, P. (2023). Optimasi Sediaan Sirup Paracetamol Berdasarkan Perbedaan Kosolven PEG 400 Dan Gliserin. *Journal of Herbal, Clinical and Pharmaceutical Science (HERCLIPS)*, 4(02), 27. <https://doi.org/10.30587/herclips.v4i02.5435>
- Noviza, D., Febrianti, N., & Umar, S. (2015). Solubilization of Parasetamol With Ryoto® Sugar Ester and Propylenglikol. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 1(2), 132–139. <http://jsfkonline.org/index.php/jsfk/article/view/23>
- Pratimasari, D., & Lindawati, N. Y. (2018). Optimasi Zat Warna Bunga Telang (*Clitoria Ternatea*) Sebagai Pewarna Alami Pada Sirup Parasetamol. *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 4(2), 89–97. <https://doi.org/10.51352/jim.v4i2.187>
- Rahman, V. R., & Budiman, A. (2023). Review Artikel: Memperbaiki Permeabilitas Obat Bcs Kelas II, III Dan IV Dengan Metode Ko-Amorf. *Journal of Pharmaceutical and Sciences*, 6(1), 307–314. <https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v6i1.68>
- Simpson, I. K., Owusu, F. W. A., Boakye-Gyasi, M. E., Entsie, P., Bayor, M. T., & Ofori-Kwakye, K. (2022). Pharmaceutical Applications of Glucose Syrup from High Quality Cassava Flour in Oral Liquid Formulations. *International Journal of Food Science*, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/6869122>
- Singh, P., Kumar, P., & Prasad, N. (2018). Formulation and evaluation of an Anti-pyretic (Paracetamol) syrup for Paediatric. *International Journal of Research and Development in Pharmacy & Life Sciences*, 7(1), 2924–2930. [https://doi.org/10.21276/ijrdpl.2278-0238.2018.7\(1\).2924-2930](https://doi.org/10.21276/ijrdpl.2278-0238.2018.7(1).2924-2930)
- Srinivas, M., & Singh, A. (2021). Enhancement of Solubility and Dissolution Rate of BCS Class-II Fluvoxamine Tablets using Solvent Evaporation Solid Dispersion Technique. *Journal of*

- Pharmaceutical Research International*, May, 44–53. <https://doi.org/10.9734/jpri/2021/v33i31b31689>
- Ulfa, D. M., & Irawan, D. (2019). Assay Of Paracetamol Syrup In Different Storage Temperatures By High Performance Liquid Chromatography. *SANITAS: Jurnal Teknologi Dan Seni Kesehatan*, 10(1), 72–80. <https://doi.org/10.36525/sanitas.2019.7>
- Wardana, D., Ramadhan, A., Amne, F., Prihatini, D., & Eddiyanto, E. (2019). Utilization of glycerol from used oil as an ester glycerol surfactant. *Indonesian Journal of Chemical Science and Technology*, 2(2), 111-120. <https://doi.org/10.24114/ijcst.v2i2.13999>
- Zaid, A.N., Abualhasan, M., Al-Masri, M., Jaradat, N., Ziada, I., Ayash, N., & Daowd, A. (2016). Extemporaneous Compounding and Stability Evaluation of Paracetamol-honey Based Syrup for Pediatric Use. *Asian Journal of Pharmaceutics (AJP)*, 10(3), 274-281. <https://doi.org/10.22377/ajp.v10i03.765>

