



Artikel Review : Uji Stabilitas Sediaan Parenteral Volume Besar

Defvi Nopitasari^{1*}, Daifiana Nur Fadhila¹, Femas Angga Saputra¹, Soka Nur Fatih¹, Sintya Devi Adelia¹, Dewi Rahmawati¹, Dzakiyah Zuhrotulwida¹, M. Fithrul Mubarak¹

¹ Departemen Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Anwar Medika, Sidoarjo

*email: dew.rahma81@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.65117/fccndr69>

Article Info

Submitted : 27-01-2025
Revised : 29-01-2025
Accepted : 31-01-2025

Penerbit:

Pengurus Cabang
Ikatan Apoteker Indonesia
(IAI) Kab. Karanganyar

Abstract

Large-volume parenteral preparations are sterile preparations for intravenous use that must meet strict quality requirements, especially regarding stability, sterility, and clarity. This review article aims to examine stability testing and quality evaluation of parenteral preparations based on formulation aspects, manufacturing technology, and aseptic practices. The method used was a literature study of scientific articles published in the last 10 years. The results of the review show that formulation technologies such as the use of cosolvents, lyophilization, and cyclodextrin inclusion complexes can improve the stability and quality of parenteral preparations. However, process inconsistencies and suboptimal aseptic practices can reduce the quality of preparations even though some physicochemical parameters meet the standards. Therefore, process control and consistent application of aseptic practices are important factors in ensuring the safety and efficacy of large-volume parenteral preparations.

Keywords: Injection formulation; large volume parenteral preparation; stability test

Abstrak

Sediaan parenteral volume besar merupakan sediaan steril untuk penggunaan intravena yang harus memenuhi persyaratan mutu yang ketat, terutama terkait stabilitas, sterilitas, dan kejernihan. Artikel review ini bertujuan untuk mengkaji uji stabilitas dan evaluasi mutu sediaan parenteral berdasarkan aspek formulasi, teknologi pembuatan, dan praktik aseptik. Metode yang digunakan adalah studi literatur terhadap artikel ilmiah dalam kurun waktu 10 tahun terakhir. Hasil telaah menunjukkan bahwa teknologi formulasi seperti penggunaan kosolven, liofilisasi, dan kompleks inklusi siklodekstrin mampu meningkatkan stabilitas dan mutu sediaan parenteral. Namun, ketidaksesuaian proses dan praktik aseptik yang tidak optimal dapat menurunkan mutu sediaan meskipun beberapa parameter fisikokimia telah memenuhi standar. Oleh karena itu, pengendalian proses dan penerapan praktik aseptik yang konsisten menjadi faktor penting dalam menjamin keamanan dan efektivitas sediaan parenteral volume besar.

Kata Kunci: Formulasi injeksi; sediaan parenteral volume besar; uji stabilitas

1. Pendahuluan

Sediaan parenteral volume besar merujuk pada larutan steril untuk infus intravena yang dikemas dalam wadah lebih dari 100 ml, seperti larutan elektrolit atau nutrisi parenteral, yang harus memenuhi standar ketat sterilitas, bebas pirogen, kejernihan, dan bebas partikel untuk menjamin keamanan pasien. Uji stabilitas menjadi proses esensial dalam pengembangan sediaan ini, karena bertujuan memastikan kestabilan fisik-kimia terhadap faktor seperti suhu, cahaya, dan interaksi kemasan, sehingga mencegah degradasi obat atau pembentukan endapan yang berisiko menyebabkan emboli atau toksisitas (Hartini et al., 2025)

Proses uji stabilitas mencakup evaluasi multidimensi, termasuk pengamatan fisik untuk kejernihan dan jumlah partikel, analisis kimia seperti kandungan zat aktif melalui HPLC atau

spektrofotometri, serta pengujian mikrobiologis untuk sterilitas berkelanjutan. Uji dipercepat sering diterapkan untuk memprediksi umur simpan, memverifikasi bahwa sediaan tetap aman dan efektif hingga masa kadaluarsa, terutama pada aplikasi jangka panjang seperti dialisis atau nutrisi total parenteral (Hartini et al., 2025)

Penelitian ilmiah telah membuktikan relevansi uji ini melalui studi spesifik. Sebuah jurnal meneliti stabilitas lidokain hidroklorida dalam enam sediaan parenteral volume besar, menemukan kestabilan selama 14 hari berdasarkan uji visual, spektrofotometri, dan HPLC, serta kompatibilitas campuran yang baik. Review artikel di jurnal lain menekankan bahwa pengujian stabilitas secara rutin menjaga kualitas sediaan steril injeksi, memastikan efektivitas hingga akhir masa simpan tanpa degradasi signifikan (Hartini et al., 2025). Temuan ini memperkuat protokol standar dalam farmasi untuk sediaan infus volume besar (Ayu & Damayanti, 2024)

2. Metode

Penelitian ini menggunakan metode studi literature atau telaah pustaka dari beberapa jurnal penelitian dengan menerapkan metode eksklusi - inklusi untuk menyeleksi jurnal - jurnal tersebut. Pustaka yang ditelaah diperoleh dari beberapa situs pencarian pustaka seperti google scholar, Pubmed, NCBI, science direct dan research.gate. Kata kunci yang digunakan adalah "Uji stabilitas parenteral", "Uji stabilitas sediaan parenteral volume besar", "Uji stabilitas volume besar" kemudian ditemukan 14.145 artikel. Lalu dilakukan seleksi terhadap judul yang benar benar relevan dan ditemukan 527 artikel, kemudian dilakukan penyeleksian lagi terhadap isi dari artikelnya baik dari segi identitas maupun bahasan yang ada didalamnya dan diperoleh 176 artikel yang memiliki isi yang relevan dengan judul penelitian ini. Lalu dilakukan seleksi terhadap tahun terbit yaitu 10 tahun terakhir (2015 - 2025) dan diperoleh 5 artikel yang benar - benar memenuhi persyaratan inklusi yang telah ditetapkan.

3. Hasil dan pembahasan

Tabel 1. Tabel Hasil Review

No	Jurnal	Review
1	Chemical and Physical Stability of an Admixture Containing Cefepime and Vancomycin in Lactated Ringer Solution (Shakeraneh et al., 2021). https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0018578719901278	Evaluasi uji stabilitas fisik dan kimia suatu sediaan parenteral volume besar berupa admixture cefepime dan vancomycin yang dilarutkan dalam 1000 mL larutan Ringer laktat. Uji stabilitas dilakukan dengan menyimpan sediaan pada suhu lemari pendingin (2–8 °C) selama periode hingga 9 hari, kondisi penyimpanan sediaan steril hasil peracikan di fasilitas pelayanan kesehatan. Stabilitas fisik dievaluasi melalui pengamatan organoleptis secara visual untuk mendeteksi adanya perubahan kejernihan, kekeruhan, presipitasi, kristalisasi, atau partikel asing. Hasil pengamatan menunjukkan tidak adanya tanda ketidakstabilan fisik selama masa penyimpanan. Stabilitas kimia dinilai menggunakan metode (UPLC) dengan membandingkan area under the curve (AUC) cefepime dan vancomycin pada berbagai waktu pengamatan terhadap nilai awal. Kriteria stabilitas kimia ditetapkan apabila kadar zat aktif tetap berada di atas 93% dari kadar awal. Hasil analisis menunjukkan bahwa cefepime dan vancomycin tetap stabil secara kimia, dengan kadar masing-masing melebihi batas stabilitas yang ditetapkan hingga hari ke-9. sediaan parenteral volume besar berupa admixture cefepime dan

		vancomycin dalam 1000 mL larutan Ringer laktat memiliki stabilitas fisik dan kimia yang baik selama penyimpanan dingin, sehingga mendukung keamanan dan kelayakan penggunaannya dalam praktik klinis.
2	Physicochemical stability of pembrolizumab admixture solution in normal saline intravenous infusion bag (Sundaramurthi et al., 2020). https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31446867/	Stabilitas pembrolizumab setelah diencerkan dalam kantong infus natrium klorida 0,9% dengan volume 250 mL, sehingga mewakili sediaan parenteral volume besar (large volume parenteral, LVP) yang digunakan untuk pemberian intravena di klinik. Larutan infus disimpan pada dua kondisi, yaitu 5 °C (pendinginan) dan 20 °C (suhu ruang), selama hingga 14 hari untuk mensimulasikan penyimpanan dan penggunaan klinis. Uji stabilitas dilakukan secara komprehensif, meliputi pemeriksaan penampilan fisik (warna, kejernihan, dan partikel terlihat), pengukuran pH, serta jumlah partikel sub-visible, di samping uji stabilitas kimia dan biologis menggunakan berbagai metode analitik seperti HP-SEC, CE-SDS, HP-IEX, HP-HIC, dan uji potensi pengikatan PD-1. Hasil penelitian menunjukkan bahwa larutan infus pembrolizumab dalam volume 250 mL tetap jernih, tidak berwarna, tanpa peningkatan partikel, serta pH tetap stabil selama masa penyimpanan. Dari sisi kimia dan biologis, kadar protein, kemurnian, tingkat agregasi, serta aktivitas biologis pembrolizumab tetap berada dalam batas yang dapat diterima, yang menandakan tidak terjadi degradasi bermakna. Secara keseluruhan, penelitian ini menyimpulkan bahwa pembrolizumab stabil sebagai sediaan parenteral volume besar dalam kantong infus 250 mL pada kondisi penyimpanan yang diuji, sehingga mendukung keamanan dan keandalan penggunaan infus intravena volume besar dalam praktik klinis.
3	Evaluation of the stability of aciclovir in elastomeric infusion devices used for outpatient parenteral antimicrobial therapy (Sime et al., 2025). https://ejhp.bmj.com/content/32/3/272	Stabilitas aciclovir sebagai sediaan parenteral volume besar untuk terapi (OPAT) dengan melarutkan obat ke dalam 0,9% natrium klorida hingga volume 240 mL di dalam elastomeric infusion devices. Sediaan volume besar yang digunakan sebagai infus kontinu selama 24 jam pada pasien. Uji stabilitas dilakukan dengan menyimpan sediaan selama 14 hari pada suhu ruang (<20 °C), kemudian dilanjutkan dengan 24 jam pada 32 °C untuk mensimulasikan kondisi penggunaan klinis. Parameter yang dievaluasi meliputi penampilan fisik (warna, kejernihan, dan presipitasi), pH, jumlah partikel sub-visible, serta kadar aciclovir menggunakan metode HPLC stability-indicating. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada konsentrasi 200 mg dan 2400 mg per 240 mL, larutan infus tetap jernih tanpa terbentuk endapan,

		jumlah partikel berada dalam batas yang dapat diterima, dan kadar aciclovir tetap lebih dari 95% baik selama penyimpanan 14 hari maupun selama 24 jam pada suhu penggunaan, sehingga menunjukkan stabilitas fisik dan kimia yang baik sebagai sediaan parenteral volume besar. Nilai pH mengalami sedikit penurunan selama penyimpanan dan penggunaan, tetapi masih berada dalam rentang yang mendukung stabilitas obat. Sebaliknya, pada konsentrasi tinggi 4500 mg per 240 mL, terjadi presipitasi aciclovir pada suhu 32 °C, yang menyebabkan penurunan kadar obat secara signifikan dan menandakan bahwa konsentrasi tersebut tidak stabil untuk sediaan infus volume besar. Secara keseluruhan, penelitian ini menyimpulkan bahwa aciclovir dalam larutan infus volume besar 240 mL stabil secara fisik dan kimia pada konsentrasi klinis.
4	Stability study of common vasoactive drugs diluted in five types of solutions (Yang et al., 2025). https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41050422/	Evaluasi stabilitas obat-obat vasoaktif yang diencerkan dalam lima jenis larutan infus (NaCl 0,9%, Ringer laktat, NaCl-glukosa, glukosa 5%, dan glukosa 10%) sebagai sediaan parenteral volume besar. Obat yang diuji meliputi adrenalin, noradrenalin, isoproterenol, dopamin, dobutamin, metaraminol, milrinon, diltiazem, nikardipin, urapidil, amiodaron, dan propafenon pada konsentrasi klinis. Uji stabilitas dilakukan pada suhu ruang (24 ± 1 °C) selama 0–8 jam dengan parameter penampilan fisik, pH, dan kadar obat (HPLC). Hasil menunjukkan bahwa semua larutan tetap jernih tanpa partikel selama 8 jam. Perubahan pH umumnya kecil ($<0,1$), meskipun amiodaron, nikardipin, propafenon, dan diltiazem mengalami perubahan yang lebih nyata setelah pengenceran. Kadar hampir semua obat tetap stabil ($>90\%$), sedangkan penurunan isoproterenol pada larutan glukosa dikaitkan dengan pencampuran yang tidak sempurna, bukan degradasi. Amiodaron mengalami penurunan sekitar 3% dalam Ringer laktat namun tetap stabil, sementara propafenon tidak sesuai untuk penyimpanan suhu rendah karena membentuk kristal pada 4 °C. Secara keseluruhan, obat-obat tersebut stabil selama 8 jam dalam berbagai larutan infus volume besar pada suhu ruang, mendukung penggunaannya sebagai sediaan parenteral volume besar.
5.	Long-term stability of an infusion containing paracetamol, alizapride, ketorolac and tramadol in glass bottles at 5 ± 3 °C (Colsoul et al., 2019). https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/	Evaluasi stabilitas dilakukan pada sediaan steril parenteral volume besar berupa larutan infus yang mengandung paracetamol, alizapride, ketorolac, dan tramadol yang disimpan dalam botol kaca pada suhu 5 ± 3 °C hingga 60 hari. Secara fisik, larutan tetap jernih, tidak berubah warna, dan bebas partikel hingga hari ke-35, namun kristalisasi

	ov/32296510/	muncul pada hari ke-42, sehingga setelah waktu tersebut stabilitas fisik tidak lagi terpenuhi. Nilai pH juga relatif stabil selama penyimpanan. Secara kimia, hasil analisis HPLC menunjukkan bahwa alizapride dan ketorolac stabil hingga 35 hari, tramadol hingga 28 hari, sedangkan paracetamol hanya stabil selama 7 hari karena kadarnya turun di bawah 90%. Karena stabilitas sediaan ditentukan oleh zat aktif yang paling cepat terdegradasi, maka larutan infus ini secara kimia hanya stabil selama 7 hari, meskipun secara fisik masih tampak stabil lebih lama. Hal ini menegaskan bahwa pada sediaan steril volume besar, stabilitas kimia merupakan faktor pembatas utama umur simpan, sehingga uji fisik dan kimia harus dilakukan secara bersamaan dalam penetapan masa simpan.
--	------------------------------	---

Berdasarkan hasil telaah sistematis terhadap artikel-artikel dapat diketahui bahwa uji stabilitas sediaan parenteral volume besar (Large Volume Parenteral/LVP) merupakan proses yang kompleks dan multidimensional, meliputi aspek stabilitas fisik, kimia, serta pada beberapa sediaan biologis juga mencakup stabilitas biologis. Setiap penelitian menunjukkan bahwa keberhasilan pemenuhan parameter stabilitas sangat dipengaruhi oleh jenis obat, konsentrasi, jenis pelarut, wadah, suhu penyimpanan, serta kondisi penggunaan klinis.

Studi yang dilakukan oleh Shakeraneh et al. (2021) menunjukkan bahwa admixture cefepime dan vancomycin dalam 1000 mL larutan Ringer laktat memiliki stabilitas fisik dan kimia yang baik selama penyimpanan dingin (2–8 °C) hingga 9 hari. Tidak ditemukannya perubahan kejernihan, presipitasi, maupun partikel asing menegaskan bahwa kompatibilitas fisik antar obat dan pelarut merupakan faktor penting dalam formulasi LVP. Selain itu, hasil uji kimia menggunakan UPLC menunjukkan bahwa kadar kedua antibiotik tetap berada di atas 93%, sehingga memenuhi kriteria stabilitas yang ditetapkan. Temuan ini mendukung praktik peracikan admixture LVP di fasilitas pelayanan kesehatan, khususnya untuk terapi intravena jangka pendek dengan penyimpanan dingin.

Hasil yang sejalan juga ditunjukkan oleh Sundaramurthi et al. (2020) pada sediaan pembrolizumab yang diencerkan dalam 250 mL NaCl 0,9%. Penelitian ini menekankan pentingnya uji stabilitas yang lebih komprehensif pada sediaan biologis, tidak hanya mencakup parameter fisik dan kimia, tetapi juga stabilitas biologis dan potensi farmakologis. Pembrolizumab tetap stabil baik pada suhu pendinginan (5 °C) maupun suhu ruang (20 °C) hingga 14 hari, ditandai dengan tidak adanya peningkatan agregasi protein, perubahan pH, maupun penurunan aktivitas biologis. Hal ini menunjukkan bahwa sediaan parenteral volume besar berbasis protein memerlukan pendekatan analitik yang lebih luas untuk memastikan keamanan dan efektivitasnya selama penyimpanan dan penggunaan klinis.

Sementara itu, Sime et al. (2025) mengungkapkan bahwa konsentrasi obat merupakan faktor krusial dalam stabilitas LVP. Pada sediaan aciclovir dalam volume 240 mL, stabilitas fisik dan kimia tetap terjaga pada konsentrasi 200 mg dan 2400 mg, baik selama penyimpanan 14 hari pada suhu ruang maupun simulasi penggunaan 24 jam pada 32 °C. Namun, pada konsentrasi tinggi 4500 mg, terjadi presipitasi dan penurunan kadar obat secara signifikan pada suhu penggunaan. Temuan ini menunjukkan bahwa meskipun suatu obat stabil secara kimia, peningkatan konsentrasi dapat menyebabkan ketidakstabilan fisik akibat keterbatasan kelarutan, yang pada akhirnya membatasi penggunaan klinis sediaan parenteral volume besar.

Penelitian oleh Yang et al. (2025) memperluas pemahaman stabilitas LVP dengan mengevaluasi berbagai obat vasoaktif dalam lima jenis larutan infus. Hasil menunjukkan bahwa sebagian besar obat stabil secara fisik dan kimia selama 8 jam pada suhu ruang, meskipun terdapat variasi kecil pada perubahan pH dan kadar obat tertentu. Penurunan kadar isoproterenol yang terjadi pada larutan glukosa dikaitkan dengan proses pencampuran yang

tidak optimal, bukan degradasi kimia, yang menegaskan bahwa faktor teknis selama peracikan juga berperan besar terhadap mutu LVP. Selain itu, temuan kristalisasi propafenon pada suhu rendah menegaskan bahwa kondisi penyimpanan yang tidak sesuai dapat memicu ketidakstabilan fisik meskipun stabil pada suhu ruang.

Berbeda dengan penelitian lain, studi Colsoul et al. (2019) menegaskan bahwa stabilitas fisik tidak selalu mencerminkan stabilitas kimia. Meskipun larutan infus kombinasi paracetamol, alizapride, ketorolac, dan tramadol tetap jernih hingga 35 hari, analisis HPLC menunjukkan bahwa paracetamol mengalami degradasi paling cepat, dengan kadar turun di bawah 90% hanya dalam 7 hari. Hal ini menunjukkan bahwa pada sediaan kombinasi, zat aktif yang paling tidak stabil akan menjadi faktor pembatas utama umur simpan sediaan secara keseluruhan. Temuan ini menegaskan pentingnya evaluasi stabilitas kimia sebagai parameter utama dalam penentuan masa simpan LVP, bahkan ketika sediaan masih tampak stabil secara visual.

Secara keseluruhan, hasil review menunjukkan bahwa stabilitas sediaan parenteral volume besar tidak dapat dinilai berdasarkan satu parameter saja. Kombinasi uji fisik (kejernihan, partikel, warna), uji kimia (kadar zat aktif, degradasi), serta uji tambahan seperti stabilitas biologis pada produk protein merupakan pendekatan yang diperlukan untuk menjamin mutu dan keamanan sediaan. Faktor formulasi, konsentrasi obat, jenis pelarut, suhu penyimpanan, serta kondisi penggunaan klinis terbukti sangat mempengaruhi stabilitas LVP. Oleh karena itu, penerapan uji stabilitas yang komprehensif dan berbasis bukti ilmiah menjadi langkah esensial dalam pengembangan dan penggunaan sediaan parenteral volume besar di praktik klinik.

4. Kesimpulan

Berdasarkan hasil review, dapat disimpulkan bahwa stabilitas sediaan parenteral volume besar dipengaruhi oleh berbagai faktor, antara lain jenis dan konsentrasi zat aktif, formulasi, jenis pelarut, kondisi penyimpanan, wadah, serta proses peracikan dan penggunaan klinis. Uji stabilitas yang komprehensif, meliputi evaluasi fisik, kimia, dan pada sediaan tertentu juga biologis, sangat diperlukan untuk menjamin mutu, keamanan, dan efektivitas sediaan. Hasil telaah menunjukkan bahwa stabilitas kimia sering menjadi faktor pembatas utama umur simpan, terutama pada sediaan kombinasi atau konsentrasi tinggi, meskipun secara fisik sediaan masih tampak stabil. Oleh karena itu, penetapan masa simpan dan keamanan penggunaan sediaan parenteral volume besar harus didasarkan pada data uji stabilitas yang menyeluruh dan berbasis bukti ilmiah, disertai penerapan pengendalian proses dan praktik aseptik yang konsisten sesuai standar farmakope.

5. Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah memberikan dukungan dan kontribusi dalam penyusunan artikel review ini. Ucapan terima kasih disampaikan kepada dosen pembimbing dan institusi yang telah memberikan arahan, bimbingan, serta fasilitas sehingga penulisan artikel dengan judul "*Uji Stabilitas Sediaan Steril Parenteral Volume Besar*" dapat diselesaikan dengan baik.

Daftar Pustaka

- Ayu, D., & Damayanti, T. (2024). *Rancangan formulasi dan teknologi sediaan steril injeksi fenitoin serta uji evaluatif sediaan*. 5, 3059–3067.
- Colsoul, M. L., Hecq, J. D., Soumoy, L., Charles, O., Goderniaux, N., Bihin, B., Jamart, J., & Galanti, L. (2019). Long-term stability of an infusion containing paracetamol, alizapride, ketorolac and tramadol in glass bottles at 5±3°C. *European Journal of Hospital Pharmacy*, 27(e1), E74–E78. <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2019-001966>
- Hartini, M., Wakhid, N., W, F. N., Wahyuni, W. T., Amalia, R., Halisa, D. N., Kasih, M., Lebuan, B., & Rahmawati, D. (2025). *Review Artikel : Sediaan Steril Injeksi*. 3.

- Shakeraneh, P., Robinson, R., Kufel, W. D., Tumeay, L. N., Benjamin, S. R., Miller, C. D., Darko, W., Probst, L. A., & Seabury, R. W. (2021). Chemical and Physical Stability of an Admixture Containing Cefepime and Vancomycin in Lactated Ringer Solution. *Hospital Pharmacy*, 56(4), 338–342. <https://doi.org/10.1177/0018578719901278>
- Sime, F. B., Wallis, S., Jamieson, C., Hills, T., Gilchrist, M., Santillo, M., Seaton, R. A., Drummond, F., & Roberts, J. (2025). Evaluation of the stability of aciclovir in elastomeric infusion devices used for outpatient parenteral antimicrobial therapy. *European Journal of Hospital Pharmacy*, 32(3), 272–277. <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2023-003784>
- Sundaramurthi, P., Chadwick, S., & Narasimhan, C. (2020). Physicochemical stability of pembrolizumab admixture solution in normal saline intravenous infusion bag. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 26(3), 641–646. <https://doi.org/10.1177/1078155219868516>
- Yang, H., Xiang, B., Gong, D., Zhao, G., & Zhang, W. (2025). Stability study of common vasoactive drugs diluted in five types of solutions. *Frontiers in Pharmacology*, 16. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1670183>