

Review: Gambaran Permasalahan Obat Tidak Tercampurkan Pada Sediaan Semisolid (Krim, Gel, dan Salep) Serta Pengatasannya

Ni Komang Miranda Triastuti¹, I Gede Ananta Wiguna¹, Tri Bayu Prasatya Adnyana¹, I Kadek Adi Putra Suandana¹, Komang Amelia Syahrani Putri¹, I Putu Agus Saputra¹, Kadek Ayu Wikaningtyas Kusuma Giri¹, Putu Ayu Karunia Silawarti¹, I Nyoman Mahesa Praba Adhyaksa¹, Ni Komang Asri Widayanti¹, I Kadek Rizki Riswana¹, I Gusti Ngurah Agung Pradnyana¹, Jessica Rianty Suhendi¹, Aisah Dwi Agus Rahma Putri¹, Ni Made Widi Astuti^{1,2}, Pande Made Nova Armita Sari^{1,2} dan Ni Kadek Warditiani^{1,2}

¹ Program Studi Apoteker, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana

² Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana Jalan Kampus Unud-Jimbaran, Jimbaran-Bali, Indonesia 80364

Reception date of the manuscript: 03 November 2024

Acceptance date of the manuscript: 01 Januari 2025

Publication date: 10 Januari 2025

Abstract— Incompatibility refers to undesirable interactions between two or more drug substances that can lead to physical, chemical, or pharmacological changes. This incompatibility can affect pharmaceutical preparations' stability, effectiveness, and safety, including semi-solid formulations such as creams, gels, and ointments. This study aims to explore incompatibility in semi-solid preparations, particularly in the compounding process and its remedies based on existing research articles. The research was conducted by searching for journals in databases, selecting them based on established inclusion and exclusion criteria, and then interpreting the results from the chosen articles. The findings revealed 4 journals related to creams, 2 concerning gels, and 1 about ointments obtained from Google Scholar and PubMed for further analysis. The analysis indicated that incompatibility is often caused by differences in physicochemical properties between active substances and other components in the formulation, leading to phase separation and reduced drug efficacy. This issue can be mitigated by adding appropriate emulsifiers, paying attention to storage conditions, and conducting stability evaluations when necessary. This study emphasizes the importance of understanding incompatibility during the mixing and compounding of drugs to prevent potential issues that could compromise drug efficacy and patient safety.

Keywords—Incompatibility, Drug, Semi-solid, Stability, Compounding

Abstrak— Obat tidak tercampur (OTT) merupakan terjadinya interaksi yang tidak diinginkan antara dua atau lebih bahan obat dapat menyebabkan perubahan fisik, kimia, atau farmakologi. OTT dapat mempengaruhi stabilitas, efektivitas, dan keamanan sediaan farmasi, termasuk sediaan semi solid seperti krim, gel, dan salep. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi OTT dalam sediaan semi solid terkhusus pada proses compounding dan pengatasannya berdasarkan pada artikel penelitian yang ada. Penelitian dilakukan dengan mencari jurnal dalam database, menyeleksi berdasarkan pada kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan, dan kemudian ditafsirkan hasil ulasan dari artikel-artikel yang telah dipilih. Hasil penelitian menunjukkan terdapat 4 jurnal untuk krim, 2 jurnal untuk gel, dan 1 jurnal untuk salep yang diperoleh dari Google Scholar dan Pubmed untuk kemudian dianalisis. Analisis menunjukkan OTT sering disebabkan oleh perbedaan sifat fisikokimia antara zat aktif dan dengan komponen lain dalam sediaan sehingga terjadi pemisahan fase dan penurunan efektivitas obat yang dapat diatasi dengan penambahan emulgator yang tepat, diperhatikan cara penyimpanannya, dan dilakukan evaluasi stabilitas jika diperlukan. Penelitian ini menekankan pentingnya pemahaman OTT dalam proses pencampuran dan peracikan obat untuk mencegah permasalahan yang dapat terjadi sehingga efektivitas obat dan keamanan pasien tetap terjamin.

Kata Kunci—Inkompatibilitas, Obat, Semi Solid, Stabilitas, Compounding

1. PENDAHULUAN

Obat Tidak Tercampur atau biasa disingkat OTT merupakan suatu kejadian yang mana terjadi interaksi antara dua atau lebih bahan obat yang tidak bercampur secara optimal

yang menyebabkan adanya perubahan, baik secara fisik, kimia, maupun farmakologi yang tidak diinginkan. Hal ini dapat mempengaruhi stabilitas, efektivitas, dan keamanan dari suatu sediaan. Kejadian OTT ini bisa terjadi pada saat pembuatan, penyimpanan, maupun penggunaan sediaan tersebut oleh pasien (Ansel, 2005).

Salah satu jenis sediaan yang juga sering mengalami kejadian OTT adalah sediaan semi solid. Sediaan semi solid yang mana dalam jurnal ini akan dibahas mengenai sediaan krim, gel, dan salep umumnya digunakan dalam pemakaian topikal. Sediaan semi solid memiliki dua fase utama, yaitu fase minyak dan fase air. Fase tersebut berfungsi sebagai pembawa zat aktif yang mana zat aktif tersebut dapat larut pada salah satu atau kedua fase tersebut (Anief, 2019). Sediaan semi solid dalam penggunaannya dapat memberikan efek lokal maupun sistemik, tergantung pada komposisi dan cara penggunaan dari sediaan tersebut. Meskipun memiliki potensi terapeutik yang signifikan, proses pembuatan sediaan semi solid seringkali dihadapkan pada tantangan teknis, terutama dalam hal pencampuran bahan aktif dan ekscipien atau pada saat compounding. Dalam sediaan semi solid, kejadian OTT yang sering terjadi berkaitan dengan pemisahan fase, terbentuknya endapan, terjadi perubahan warna, sampai dengan penurunan bioavailabilitas bahan aktif. Ketidacampuran ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk sifat fisik dari bahan yang digunakan, teknik pencampuran yang digunakan, serta peralatan yang digunakan dalam proses compounding tersebut. Pencampuran yang tidak tepat dapat mengakibatkan variasi dalam konsentrasi bahan aktif, yang mana juga dapat mempengaruhi efektivitas dan keamanan produk akhir. Oleh karena itu, pemahaman mendalam tentang teknik pencampuran dan faktor-faktor yang mempengaruhi homogenitas sangat penting untuk memastikan kualitas sediaan semi solid. (Kurniawan, 2013).

Oleh sebab itu, penting untuk bisa memahami terkait dengan kejadian OTT pada sediaan semi solid pada saat proses compounding sediaan agar aman dan efektif. Penelitian ini dilakukan dengan penelusuran beberapa jurnal ilmiah terkait dengan kejadian Obat Tidak Tercampur (OTT) pada sediaan semi solid serta ditelusuri terkait dengan pengatasan yang dilakukan oleh penelitian tersebut mengenai kejadian OTT yang terjadi pada sediaan semi solid pada saat proses compounding. Dengan demikian, diharapkan dengan dilakukannya penelitian ini dapat membantu praktisi farmasi dalam melakukan proses compounding sediaan semi solid yang lebih optimal dalam rangka untuk meningkatkan keamanan dan juga efektivitas dari penggunaan sediaan semi solid tersebut.

2. BAHAN DAN METODE

2.1 Desain Penelitian

Penelitian ini adalah tinjauan literatur yang berfokus pada pemahaman masyarakat terkait masalah OTT sediaan semisolid. Penyusunan tinjauan literatur, dilakukan tiga tahap, yang pertama adalah pencarian literatur yang dilakukan menggunakan database seperti PubMed dan Google Scholar, dengan kata kunci seperti "Inkompatibilitas", "Sediaan Semisolid", "Evaluasi Sediaan", "Stabilitas", dan "Compounding". Tahap kedua adalah penyaringan literatur, yang melibatkan pengecekan duplikasi artikel dari hasil pencarian untuk menghindari artikel yang sama, serta penyaringan judul, abstrak, dan teks lengkap agar hanya artikel yang memenuhi

kriteria secara inklusi dan eksklusi yang terpilih. Tahap ketiga adalah syntesizing, yaitu penafsiran hasil ulasan dari artikel-artikel yang telah dipilih. Setelah itu, proses penyusunan tinjauan literatur dapat dilanjutkan.

2.2 Strategi Penelitian

Kajian literatur dilakukan dengan mengumpulkan informasi dan data yang tersedia dari beberapa penelitian sebelumnya terkait pemahaman masyarakat tentang masalah OTT dalam sediaan semisolid. Pencarian sumber literatur dilakukan melalui database seperti Google Scholar, dan PubMed dengan memfilter artikel yang diterbitkan pada kurun waktu 10 tahun terakhir (Januari 2014 hingga Desember 2024) serta memilih artikel original. Pencarian di database PubMed menggunakan frasa seperti "Inkompatibilitas", "Sediaan Semisolid", "Evaluasi Sediaan", "Stabilitas", dan "Compounding". Sementara itu, pencarian di Google Scholar melibatkan kombinasi kata kunci seperti "Formulasi krim" dan "Evaluasi sediaan semisolid".

2.3 Kriteria Seleksi

Artikel yang dipilih adalah artikel yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi dalam kajian literatur mencakup artikel original, artikel yang diterbitkan dalam 10 tahun terakhir (Januari 2014 hingga Desember 2024), serta artikel yang ditemukan sesuai dengan kata kunci yang telah ditetapkan; diambil dari database PubMed dan Google Scholar; tersedia dalam bentuk teks lengkap; dan berisi studi empiris tentang permasalahan OTT semisolid yang berfokus pada proses compounding, tinjauan literatur yang relevan, analisis konseptual, serta studi kasus yang menerapkan masalah dan solusi terkait OTT sediaan semisolid pada proses compounding tersebut. Kriteria eksklusi pada article review ini meliputi tinjauan umum tentang permasalahan OTT yang tidak terfokus secara spesifik pada sediaan semisolid; survei yang hanya menyajikan data; laporan kasus terkait permasalahan OTT dalam proses manufacturing; serta penelitian yang hanya berfokus pada OTT tanpa relevansi dengan sediaan semisolid yang berfokus pada proses compounding. Setelah melewati proses seleksi berdasarkan kriteria yang ditetapkan, sebanyak 7 artikel dipilih dan digunakan pada review article ini.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Obat Tidak Tercampur (OTT) adalah kondisi dimana zat aktif dalam sediaan farmasi tidak dapat bercampur baik dengan komponen lain, seperti ekscipien atau basis. Inkompatibilitas obat dapat terjadi pada saat pembuatan obat, pada saat penyimpanan, sebelum obat mencapai pasien yang disebabkan dari reaksi fisikokimia antara beberapa obat, antara obat dengan pelarut atau dengan peralatan yang digunakan. Secara Fisika OTT terjadi interaksi antara obat dengan obat atau dengan bahan pembantu lainnya yang menyebabkan terjadinya perubahan secara fisika seperti keluarnya air kristal, perubahan fase sediaan dengan sistem bifase, dan perubahan kelarutan. Sedangkan OTT secara kimia terjadi karena adanya interaksi antara obat dengan obat atau dengan bahan pembantu lainnya yang menyebabkan terjadinya perubahan secara kimia seperti reaksi hidrolisis, reaksi oksidatif, reaksi pengendapan, dan reaksi pembentukan kompleks (Ansel, 2020).

Pengaruh inkompatibilitas pada saat compounding sediaan semisolid yaitu ketidakstabilan fisik sediaan ketika bahan

aktif tidak tercampur dapat menyebabkan penurunan fase, adanya pengendapan atau perubahan tekstur yang tidak diinginkan, meningkatkan toksisitas obat. Proses pengadukan yang tidak tepat dapat menyebabkan distribusi yang merata sehingga dapat mengurangi bioavailabilitas obat dan tidak mendapatkan dosis yang tepat dari bahan aktif yang diperlukan untuk efek terapeutik yang diinginkan. Kelarutan OTT dapat mempengaruhi kelarutan zat aktif. Beberapa zat mungkin mengalami salting out, dimana kelarutannya menurun saat ion garam ditambahkan, sehingga mengurangi efektivitas obat, serta adanya reaksi kimia antara bahan aktif dan excipien dapat menyebabkan kerusakan pada zat aktif (Rochjana, 2019). Beberapa sediaan semi padat yang berkaitan dengan OTT yaitu salep, krim, dan gel.

Krim adalah suatu sediaan dengan bentuk setengah padat yang mengandung satu atau lebih bahan obat terdispersi atau terlarut dalam bahan dasar yang sesuai serta merupakan emulsi kental mengandung tidak kurang dari 60% air, yang dimaksudkan untuk pemakaian luar (Anief, 2019). Sediaan krim memiliki dua tipe, yakni krim tipe Minyak Air (M/A) dan tipe Air Minyak (A/M). Dalam pembuatan krim terdapat beberapa zat yang digunakan, seperti: zat pengemulsi, zat antioksidan, dan zat pengawet (Tungadi, 2023). Indikasi adanya OTT ditandai dengan pergeseran stabilitas dan inkompatibilitas sediaan. Oleh karena itu, diperlukan evaluasi sediaan secara menyeluruh sehingga efektivitas dan keamanan obat dapat terjaga. Hasil review artikel permasalahan OTT pada sediaan krim tercantum pada Tabel 1.

Pada penelitian Kitagawa et al (2016), dilakukan pengkajian perbedaan reologi dan kompatibilitas pencampuran krim heparinoid bermerek dan salep steroid generik. Sampel yang digunakan yaitu salep yang mengandung gliserin monostearat, surfaktan non-ionik, dan petrolatum putih. Krim heparinoid merupakan sediaan semi solid yang mengandung kalium stearat sebagai surfaktan utamanya, yang diproduksi melalui reaksi antara komponen krim; yaitu, asam stearat dan kalium hidroksida. Krim ini juga mengandung alkil alkohol sebagai komponen ko-surfaktan. Namun, krim heparinoid tampaknya tidak membentuk emulsi yang stabil ketika dicampur dengan salep steroid yang menggunakan petrolatum putih berminyak sebagai dasarnya. Salep steroid sering diresepkan bersama dengan krim pelembab selama pengobatan dermatologi atopik dan psoriasis, dan campuran salep steroid dan krim pelembab sering disiapkan untuk meningkatkan kepatuhan pasien. Namun, ada kemungkinan bahwa produksi campuran tersebut mengubah profil pelepasan steroid di dalamnya. Studi *in vitro* juga menunjukkan bahwa produksi campuran tersebut juga mempengaruhi permeabilitas dan penetrasi steroid di kulit. Selain itu, pencampuran salep steroid dengan formulasi semi padat khususnya krim sering menyebabkan steroid mengalami degradasi dan masalah yang timbul seperti pemisahan fase. Oleh karena itu, kompatibilitas pencampuran salep steroid dengan krim heparinoid tipe emulsi minyak dalam air diperiksa menggunakan uji pemisahan fase berbasis sentrifugasi cepat dan dikonfirmasi dengan pengamatan mikroskopis.

Berdasarkan penelitian tersebut dihasilkan bahwa kompatibilitas pencampuran berbagai salep steroid dengan krim heparinoid menunjukkan bahwa salep yang mengandung gliseril monostearat sebagai surfaktan menunjukkan kompatibilitas pencampuran yang baik. Di sisi lain, salep yang mengand

ung surfaktan non-ionik dengan rantai POE menunjukkan ketidakcocokan pencampuran. Sehingga, perlu diperhatikan kembali terkait pemilihan surfaktan pada sediaan semi solid.

Pada penelitian oleh Elcistia dan Zulkarnain (2018), Trietanolamin stearat (TEA) dikenal sebagai emulgator yang digunakan. TEA dapat bereaksi secara insitu dengan asam stearat untuk menghasilkan garam yang disebut TEA stearat. TEA stearat digunakan sebagai emulgator untuk emulsi M/A. TEA yang berinteraksi dengan setil alkohol dapat meningkatkan viskositas krim. Pengujian ini dilakukan dengan membandingkan krim kombinasi Oksibenzon dan Titanium Dioksida dengan perbedaan konsentrasi Asam Stearat, TEA, dan Setil Alkohol. Berdasarkan penelitian ditemukan sediaan krim dengan respon viskositas di dalam rentang dengan daya sebar maksimal dan daya lekat terendah. Pengamatan organoleptis menunjukkan bahwa kedelapan formula krim memiliki karakteristik yang mirip, yaitu warna putih, konsistensi kental dengan tekstur yang lembut, dan bau khas. Hasil sediaan krim kombinasi berwarna putih karena kandungan titanium dioksida yang berwarna putih dan kompak.

Pada penelitian oleh Hossain et al (2020), dikaji mengenai dampak perbedaan komposisi dari Butylated Hydroxyanisole (BHA) dan Sodium Metabisulfite pada sediaan krim kombinasi terapi arthritis. Butylated Hydroxyanisole (BHA) dan Sodium Metabisulfite berfungsi sebagai antioksidan, desinfektan, dan pengawet pada krim dapat mempengaruhi stabilitas krim. Dalam hal ini berupa perbedaan warna yakni abu-abu dan putih (pada komposisi terbaik). Perbedaan konsistensi dan homogenitas juga terlihat dari hasil pemeriksaan fisikokimia yakni bertekstur, tidak bertekstur, serta konsistensi terbaik. Pada pemeriksaan viskositas, daya sebar, dan kemampuan ekstrusi, hasil tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan. Pada sediaan ini, diketahui bahwa penambahan 2 bahan obat yakni glucosamine dan chondroitine pada champor dan peppermint oil dapat mempercepat onset dan menghasilkan sediaan dengan toksisitas yang rendah sehingga sesuai dengan standar penetapan internasional. Berdasarkan hasil perbandingan dari sediaan krim kombinasi terbaik pada penelitian ini dengan produk komersial Joint-FLex®, diketahui bahwa kapasitas pelepasan obat dari kedua produk memiliki perbedaan yang tidak signifikan dengan hasil yang stabil baik secara fisik, reologi, maupun kimiawi yang sesuai dengan kromatogram standar.

Permasalahan OTT yang juga muncul dapat berupa stabilitas fisik yang rendah. Sediaan krim akan mengalami kerusakan stabilitas jika sistem campurannya terganggu karena adanya perubahan komposisi (adanya penambahan salah satu fase secara berlebihan) dan suhu (Syamsuni, 2006). Kestabilan sediaan dapat dilihat berdasarkan hasil evaluasi sifat fisik sediaan krim yang meliputi nilai pH, viskositas, daya sebar, dan daya lekat (Puspita dkk., 2020). Pada artikel penelitian Budianor et al (2020), dilakukan pengujian stabilitas krim melalui uji Cycle Test (sebelum dan sesudah penyimpanan). Hasil penelitian menunjukkan bahwa, selama enam siklus, uji pH sebelum dan sesudah penyimpanan mencapai nilai 6,54 hingga 7,57, dengan pH meningkat dari setiap sediaan krim, menunjukkan bahwa krim tidak stabil terhadap pH. Setelah penyimpanan, uji viskositas pada sediaan krim menunjukkan penurunan dari siklus 0 hingga siklus 1, peningkatan siklus 2 sebesar 2306 cps, dan penurunan siklus berikutnya sebesar 1210 cps. Sebelum uji cycling test, pen

TABEL 1: HASIL REVIEW ARTIKEL PERMASALAHAN OTT PADA SEDIAAN KRIM

Penelitian	Permasalahan yang Ditemukan	Pengatasan
Kitagawa et al., (2016)	Berdasarkan penelitian ini, dilakukan pengkajian mengenai perbedaan sifat reologi dan kompatibilitas pada pencampuran krim heparinoid bermerk dengan salep steroid generik. Pada hasil penelitian menunjukkan bahwa diduga salep steroid memiliki perbedaan sifat reologi yang mempengaruhi permeabilitas kulit dan bahan aktifnya, selain itu pencampuran salep steroid yang menggunakan surfaktan non ionik dan krim heparinoid menyebabkan pemisahan fase atau inkompatibilitas, dimana krim heparinoid merupakan krim tipe M/A dan terdapat pengaruh surfaktan didalamnya.	Titik utama permasalahan tersebut yakni berhubungan dengan ketidakcocokan pencampuran seperti pemisahan fase, hal ini terdeteksi melalui campuran salep dan krim yang berbeda. Sehingga untuk mengatasi hal tersebut, diperlukan pengkajian terkait pemilihan dan efek surfaktan. Pada penelitian ini juga menyatakan bahwa kompatibilitas pencampuran salep yang mengandung basis berminyak dengan krim heparinoid ditentukan oleh kapasitas pengemulsi surfaktan salep dalam kondisi kaya minyak. Oleh karena itu, kita dapat memperkirakan kompatibilitas salep steroid dengan krim heparinoid dengan memeriksa surfaktan apa yang dikandungnya.
Elcistia dan Zulkarnain (2018)	Pada penelitian ini, difokuskan pada inkompatibilitas sediaan krim yang menggunakan beberapa parameter seperti viskositas, daya lekat, daya sebar krim. Didapatkan hasil bahwa pada daya sebar krim selama masa penyimpanan memiliki perbedaan yang signifikan. Penurunan daya sebar krim dapat disebabkan karena adanya peningkatan viskositas krim kombinasi oksibenzone dan titanium dioksida selama masa penyimpanan.	Hal yang dapat diperbaiki untuk mengatasi permasalahan tersebut yakni mengkaji dan menganalisis kembali sifat fisiko kimia bahan atau eksipien serta konsentrasi emulgator dan setil alkohol. Konsentrasi setil alkohol yang rendah memungkinkan untuk meningkatkan stabilitas krim dengan cara meningkatkan konsistensi krim karena emulgator yang larut air (TEA) dan memiliki nilai viskositas yang paling rendah dibandingkan formula lain.
Hossain et al., (2020)	Penelitian ini berfokus pada kompatibilitas sediaan krim kombinasi untuk terapi arthritis yang meliputi beberapa parameter seperti: stabilitas, viskositas, daya sebar, serta kemampuan ekstrusinya. Diketahui bahwa pada penelitian ini, penggunaan sodium metabisulfite dan BHA dengan komposisi yang berbeda dapat menghasilkan perbedaan yang signifikan dari warna, homogenitas, konsistensi, viskositas, daya sebar dan kemampuan ekstrusi dari suatu produk.	Penggunaan 0.5% sodium metabisulfite dan BHA (0.01%) sebagai antioksidan berpengaruh terhadap konsistensi dan homogenitas sediaan krim. Untuk mendapatkan hasil kompatibilitas krim yang sesuai dengan standar, diperlukan komposisi yang sesuai.
Budianor et al., (2022)	Pada penelitian ini menitikberatkan pada permasalahan dimana sediaan krim yang dihasilkan memiliki ketidakstabilan terhadap beberapa parameter seperti pH, viskositas, dan daya lekat krim (pada Formulasi II). Ketidakstabilan ditandai dengan adanya peningkatan pH pada sebelum penyimpanan dan sesudah penyimpanan, penurunan nilai viskositas selama penyimpanan, dan daya lekat khususnya pada formula II tidak memenuhi rentang yang dipersyaratkan.	Jika sistem campuran krim terganggu oleh perubahan suhu, komposisinya, atau penambahan fase terlalu banyak, stabilitas krim akan rusak. Untuk memastikan bahwa krim stabil secara fisik dan kimia, variasi konsentrasi basis perlu dikaji kembali. Selain itu, diperhatikan juga terkait suhu pada saat penyimpanan krim, dimana hal tersebut dapat mempengaruhi stabilitas krim.

gujian viskositas pada krim ini masuk dalam rentang viskositas yang disyaratkan; setelah uji cycling test, nilai viskositas yang diperoleh tidak sesuai dengan rentang yang diperlukan. Kemudian, pada penyimpanan krim, hasil uji daya lekat menunjukkan 4 detik. Sebelum uji cycling, pengujian daya lekat pada sediaan krim tidak memenuhi nilai dalam rentang yang diperlukan.

Gel adalah campuran semi padat dari molekul organik besar atau partikel anorganik kecil yang tersuspensi dalam cairan yang memungkinkan molekul tersebut melewatinya. Suspensi senyawa organik kecil atau partikel polimer membentuk gel, yang memiliki viskositas lembut dan membungkus cairan untuk menyerap atau berinteraksi dengannya (Depkes RI, 1995). Untuk sediaan farmasi serta kosmetik bahan

pembentuk gel harus bersifat aman, inert, dan tidak bereaksi dengan bahan lainnya. Gel memiliki manfaat dalam sistem penghantar obat yang sempurna untuk berbagai cara pemberian dan ketercampuran dengan berbagai jenis bahan baku obat yang digunakan (Susanto, 2008). Hasil review artikel permasalahan OTT pada sediaan gel tercantum pada Tabel 2.

Penelitian dilakukan oleh Ikhtiyarini dan Sari (2022), didapatkan permasalahan yaitu pada bagian stabilitas dan daya serap bahan aktif. Karakteristik pelepasan zat aktif yang lebih baik dan dispersi yang lebih mudah merupakan ciri-ciri bahan aktif carbomer. Akan tetapi, trietanolamin (TEA) diperlukan untuk menyeimbangkan pH karena senyawa ini bersifat asam (pH 2-3). pH carbomer naik menjadi 6-7 setelah penambahan setelah ditambahkan TEA. Carbopol akan

TABEL 2: HASIL REVIEW ARTIKEL PERMASALAHAN OTT PADA SEDIAAN GEL

Penelitian	Permasalahan yang Ditemukan	Pengatasan
Ikhtiyarini dan Sari (2022)	Pada penelitian ini, permasalahan terletak pada kebutuhan penyesuaian pH pada formulasi emulgel yang menggunakan carbomer sebagai basis gel. Carbomer memiliki pH alami yang asam (sekitar 2-3), yang dapat mempengaruhi stabilitas dan efektivitas bahan aktif jika tidak diimbangi dengan pH yang tepat. Untuk itu, diperlukan penambahan trietanolamin (TEA) sebagai agen penyeimbang pH agar mencapai kisaran pH 6-7. Penambahan TEA ini tidak hanya meningkatkan pH, tetapi juga berpengaruh pada viskositas dan konsistensi carbomer, yang menyebabkan basis gel menjadi lebih tebal dan kaku. Hal ini berpotensi mempengaruhi tekstur dan kenyamanan sediaan emulgel saat diaplikasikan, serta dapat memengaruhi proses pelepasan zat aktif. Penelitian ini menyoroti pentingnya optimasi penggunaan TEA dalam formulasi agar memperoleh keseimbangan antara stabilitas, viskositas, dan efektivitas pelepasan bahan aktif pada emulgel.	Penggunaan carbopol sebagai basis gel dalam formulasi emulgel memberikan berbagai keuntungan, seperti stabilitas yang baik, daya serap yang optimal, daya sebar yang luas, serta tekstur yang tidak lengket. Namun, karena pH carbopol yang bersifat asam (sekitar 2-3), dibutuhkan penambahan penyeimbang pH, yaitu trietanolamin (TEA), untuk mencapai pH netral (6-7). Penambahan TEA tidak hanya menstabilkan pH, tetapi juga meningkatkan viskositas dan kekakuan gel, yang membantu dalam menjaga kestabilan dan efektivitas pelepasan bahan aktif. Sebaliknya, tanpa TEA, pH rendah pada carbopol dapat memicu potensi iritasi kulit atau masalah sensitivitas lain, terutama pada penggunaan topikal. Dengan demikian, dalam proses compounding, pentingnya penambahan TEA berfokus pada keseimbangan stabilitas, tekstur, dan kenyamanan sediaan emulgel.
Nurahmanto et al., (2017)	Dalam penelitian oleh Nurahmanto et al. (2017), ditemukan bahwa sediaan gel ibuprofen yang menggunakan HPMC sebagai gelling agent memiliki tampilan yang jernih, sedangkan yang menggunakan carbopol® pada konsentrasi 1,5% berwarna putih. Perubahan warna ini terjadi karena sediaan dengan carbopol® memiliki konsentrasi propilen glikol yang lebih rendah. Propilen glikol berfungsi tidak hanya sebagai peningkat penetrasi, tetapi juga membantu melarutkan ibuprofen. Pada konsentrasi propilen glikol yang rendah, ibuprofen tidak larut sepenuhnya, sehingga sediaan tampak berwarna putih. Untuk mengatasi sineresis atau pemecahan fase pada gel, penggunaan HPMC yang lebih terkontrol dapat menjadi solusi.	Dalam formulasi sediaan gel dispersi padat ibuprofen, menggunakan HPMC dengan konsentrasi yang tepat merupakan faktor kunci untuk meningkatkan stabilitas fisik gel. HPMC berperan sebagai agen pengental yang tidak hanya memberikan viskositas optimal, tetapi juga mencegah pemisahan fase, atau sineresis, yang dapat terjadi dalam gel. Stabilitas fisik yang baik sangat penting agar ibuprofen terdistribusi secara merata dalam gel, sehingga mendukung efektivitas terapi yang konsisten. Selain itu, studi menunjukkan bahwa kombinasi HPMC dengan agen peningkat penetrasi dapat mengoptimalkan pelepasan dan penetrasi ibuprofen melalui kulit, yang pada akhirnya meningkatkan bioavailabilitas obat di lokasi target. Mengontrol konsentrasi HPMC secara tepat dapat menjadi solusi untuk mencegah pemecahan fase pada sistem gel ibuprofen.

mengental atau mengeras pada pH tersebut atau pada saat setelah ditambahkan TEA. Bahkan pada tingkat viskositas yang sangat tinggi (kental), polimer xanthan gum hampir tidak meninggalkan residu. Dengan kisaran pH 1,5 hingga 11, xanthan gum dapat disiapkan pada suhu yang berbeda (panas atau dingin). Berdasarkan permasalahan tersebut adapun pengatasan yang dapat dilakukan adalah dengan menggunakan carbopol sebagai basis gel dengan penambahan penyeimbang pH seperti TEA untuk meningkatkan stabilitas dan daya serap. TEA digunakan dalam formula gel dikarenakan sifat TEA yang mampu dikombinasikan dengan bahan lain serta dapat membantu menyesuaikan pH sistem. Basis gel sediaan emulgel yang dibuat lebih baik menggunakan carbopol karena memiliki stabilitas yang baik, daya serap baik, daya sebar baik, sebagai gelling agent serta karena sifatnya yang tidak lengket. Pada formula yang digunakan, dapat disarankan apabila menggunakan produk topikal sebaiknya gunakan produk dengan keseimbangan pH optimal agar tidak menyebabkan iritasi atau masalah kulit lainnya.

Pada penelitian Nurahmanto et al., (2017), peneliti mengalami permasalahan berupa sineresis gel (pembelahan fase). Formulasi dengan konsentrasi 1,5% agen pembentuk gel carbopol berwarna putih dengan proporsi propilen glikol yang lebih rendah, sedangkan sediaan dengan agen pembentuk gel HPMC berwarna bening 100%. Propilen glikol dapat membuat ibuprofen lebih mudah larut selain bertindak sebagai agen peningkat penetrasi. Sediaan berwarna putih karena ibuprofen tidak larut sepenuhnya oleh konsentrasi propilen glikol yang rendah. Pengatasan yang mungkin dapat dilakukan dari permasalahan ini yaitu saat membuat sediaan gel dispersi padat ibuprofen, penggunaan HPMC (hidroksipropil metil selulosa) pada konsentrasi yang tepat sangat penting untuk meningkatkan stabilitas fisik gel. HPMC menjaga sistem gel tetap stabil terhadap segregasi atau pemisahan fase selain bertindak sebagai agen pengental yang menghasilkan viskositas ideal. Agar gel memiliki khasiat terapeutik yang konsisten, ibuprofen harus didistribusikan secara merata, yang membutuhkan stabilitas fisik yang baik.

TABEL 3: HASIL REVIEW ARTIKEL PERMASALAHAN OTT PADA SEDIAAN GEL

Penelitian	Permasalahan yang Ditemukan	Pengatasan
Ikhtiyarini dan Sari (2022)	Pada penelitian ini, permasalahan terletak pada kebutuhan penyesuaian pH pada formulasi emulgel yang menggunakan carbomer sebagai basis gel. Carbomer memiliki pH alami yang asam (sekitar 2-3), yang dapat mempengaruhi stabilitas dan efektivitas bahan aktif jika tidak diimbangi dengan pH yang tepat. Untuk itu, diperlukan penambahan trietanolamin (TEA) sebagai agen penyeimbang pH agar mencapai kisaran pH 6-7. Penambahan TEA ini tidak hanya meningkatkan pH, tetapi juga berpengaruh pada viskositas dan konsistensi carbomer, yang menyebabkan basis gel menjadi lebih tebal dan kaku. Hal ini berpotensi mempengaruhi tekstur dan kenyamanan sediaan emulgel saat diaplikasikan, serta dapat memengaruhi proses pelepasan zat aktif. Penelitian ini menyoroti pentingnya optimasi penggunaan TEA dalam formulasi agar memperoleh keseimbangan antara stabilitas, viskositas, dan efektivitas pelepasan bahan aktif pada emulgel.	Penggunaan carbopol sebagai basis gel dalam formulasi emulgel memberikan berbagai keuntungan, seperti stabilitas yang baik, daya serap yang optimal, daya sebar yang luas, serta tekstur yang tidak lengket. Namun, karena pH carbopol yang bersifat asam (sekitar 2-3), dibutuhkan penambahan penyeimbang pH, yaitu trietanolamin (TEA), untuk mencapai pH netral (6-7). Penambahan TEA tidak hanya menstabilkan pH, tetapi juga meningkatkan viskositas dan kekakuan gel, yang membantu dalam menjaga kestabilan dan efektivitas pelepasan bahan aktif. Sebaliknya, tanpa TEA, pH rendah pada carbopol dapat memicu potensi iritasi kulit atau masalah sensitivitas lain, terutama pada penggunaan topikal. Dengan demikian, dalam proses compounding, pentingnya penambahan TEA berfokus pada keseimbangan stabilitas, tekstur, dan kenyamanan sediaan emulgel.
Nurahmanto et al., (2017)	Dalam penelitian oleh Nurahmanto et al. (2017), ditemukan bahwa sediaan gel ibuprofen yang menggunakan HPMC sebagai gelling agent memiliki tampilan yang jernih, sedangkan yang menggunakan carbopol® pada konsentrasi 1,5% berwarna putih. Perubahan warna ini terjadi karena sediaan dengan carbopol® memiliki konsentrasi propilen glikol yang lebih rendah. Propilen glikol berfungsi tidak hanya sebagai peningkat penetrasi, tetapi juga membantu melarutkan ibuprofen. Pada konsentrasi propilen glikol yang rendah, ibuprofen tidak larut sepenuhnya, sehingga sediaan tampak berwarna putih. Untuk mengatasi sineresis atau pemecahan fase pada gel, penggunaan HPMC yang lebih terkontrol dapat menjadi solusi.	Dalam formulasi sediaan gel dispersi padat ibuprofen, menggunakan HPMC dengan konsentrasi yang tepat merupakan faktor kunci untuk meningkatkan stabilitas fisik gel. HPMC berperan sebagai agen pengental yang tidak hanya memberikan viskositas optimal, tetapi juga mencegah pemisahan fase, atau sineresis, yang dapat terjadi dalam gel. Stabilitas fisik yang baik sangat penting agar ibuprofen terdistribusi secara merata dalam gel, sehingga mendukung efektivitas terapi yang konsisten. Selain itu, studi menunjukkan bahwa kombinasi HPMC dengan agen peningkat penetrasi dapat mengoptimalkan pelepasan dan penetrasi ibuprofen melalui kulit, yang pada akhirnya meningkatkan bioavailabilitas obat di lokasi target. Mengontrol konsentrasi HPMC secara tepat dapat menjadi solusi untuk mencegah pemecahan fase pada sistem gel ibuprofen.

Lebih jauh, penelitian yang menggabungkan HPMC dengan agen peningkat penetrasi menunjukkan bahwa keduanya dapat bekerja sama untuk memaksimalkan pelepasan dan penetrasi ibuprofen melalui kulit, meningkatkan ketersediaan hayati obat di lokasi yang dituju.

Salep adalah sediaan setengah padat yang mudah diaplikasikan sebagai obat luar, memberikan akses langsung ke jaringan serta memiliki nilai estetika yang lebih baik. Produk ini umum digunakan untuk mengatasi berbagai masalah kulit, seperti gatal, jerawat, dan benjolan (Villiers, 2009). Menurut Departemen Kesehatan Republik Indonesia (2020), salep dirancang untuk pemakaian topikal pada kulit atau selaput lendir, dengan dasar salep dibagi menjadi empat kategori: hidrokarbon, serap, dapat dicuci dengan air, dan larut dalam air. Salep yang ideal harus memiliki keseimbangan antara sifat kimia dan fisiknya agar dapat memberikan manfaat maksimal dalam perawatan kulit dan pengobatan topikal (PM et al., 2023).

Savchenko et al. (2022) mengungkapkan bahwa terdapat

banyak kecacatan dalam peracikan salep, sehingga artikel ini melakukan penilaian risiko terkait kualitas salep yang diracik di Ukraina. Penelitian ini mengidentifikasi dan mengkategorikan berbagai potensi cacat yang dapat berdampak langsung pada keselamatan pasien dan efektivitas obat. Artikel ini menekankan perlunya Sistem Jaminan Kualitas (SJK) yang kuat di apotek peracikan untuk mengurangi risiko ini. Dengan menggunakan metode Analisis Mode Kegagalan, Efek, dan Kritikalitas (FMECA), penelitian ini mengevaluasi tingkat keparahan, frekuensi, dan deteksi cacat kualitas serta menyoroti tahap-tahap kritis dalam persiapan obat-obatan yang diracik.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa untuk menilai efektivitas penerapan SJK dalam proses persiapan salep, dihitung nilai rata-rata penilaian risiko untuk setiap apotek peracikan yang berpartisipasi. Nilai rata-rata cacat untuk masing-masing kategori (keparahan, frekuensi, dan deteksi cacat potensial) ditentukan, dan rata-rata ketiga nilai tersebut ditemukan sebagai hasilnya. Selanjutnya, dilakukan analisis re-

gulasi untuk mengidentifikasi 42 cacat potensial yang dikelompokkan ke dalam enam kategori terkait. Penilaian risiko kuantitatif melibatkan masukan dari para spesialis di apotek peracikan di seluruh Ukraina. Para penulis juga menghitung Angka Risiko Prioritas (PRN) untuk memprioritaskan risiko berdasarkan potensi dampaknya. Selain itu, mereka memberikan rekomendasi untuk mengurangi risiko yang teridentifikasi dengan fokus pada titik-titik kritis dalam proses persiapan salep.

4. KESIMPULAN

Obat Tidak Tercampurkan (OTT) terjadi karena adanya perbedaan sifat fisikokimia antara zat aktif dan komponen lain dalam sediaan, yang mempengaruhi efektivitas dan stabilitas obat. OTT dapat muncul melalui interaksi fisika, seperti perubahan fase, atau interaksi kimia, seperti hidrolisis. Penting untuk memperhatikan OTT dalam proses compounding terkhusus pada pencampuran dan peracikan obat guna memastikan kualitas serta keamanan sediaan. Melalui tinjauan terhadap permasalahan yang ada, review artikel ini dapat memberikan gambaran untuk langkah kedepannya dalam mengoptimalkan proses dari compounding serta mencegah terjadinya OTT guna meningkatkan efektivitas dan stabilitas sediaan farmasi.

5. UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang berkontribusi dalam proses penyusunan artikel review ini, sehingga dapat diselesaikan sesuai dengan jadwal yang ditentukan. Penulis menyadari bahwa artikel ini masih belum sempurna dan mungkin memiliki kekurangan, terutama dalam penyajian data dan hasil. Penulis berharap semoga artikel ini dapat memberikan manfaat bagi para pembaca.

6. DAFTAR PUSTAKA

Anief, M. (2019). Ilmu Meracik Obat. Cetakan Kedelapan Belas. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.

Ansel, Howard C. (2005). Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi. Universitas Indonesia. Depok.

Ansel, H. C., Allen, L. V., & Popovich, N. G. (2020). Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. 11th Edition. Lippincott Williams & Wilkins.

Budianor., Malahayati, S., dan Saputri, R. (2022). Formulasi dan Uji Stabilitas Sediaan Krim Ekstrak Bunga Melati Putih (*Jasminum sambac* L.) Sebagai Anti Jerawat. *Journal of Pharmaceutical Care and Sciences*, 3(1), 1-13.

Charunia, D., (2009). Formulasi Salep Minyak Atsiri Rimpang Temu Giring (*Curcuma heyneana* Val & Zijp) dan uji Aktivitas *Candida albicans in vitro* Menggunakan Basis Polietilenglikol 4000 dan Polietilenglikol 400. Skripsi.

Depkes, RI. (1995). Farmakope Indonesia Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia

Depkes RI. (2020). Farmakope Indonesia Edisi VI. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

Dwiasuti, R., Kadek, N., Putri, D., & Dewi, K. (2022). Aplikasi Metode Optimasi Central Composite Design Dalam Formulasi Sediaan Gel Nanopartikel Lipid Dengan Bahan Aktif 4-n-Butilresorcinol. *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 8(1), 71-81.

Elcistia, R., dan Zulkarnain, A. K. (2018). Optimasi Formula Sediaan Krim o/w Kombinasi Oksibenzon dan Titanium Dioksida Serta Uji Aktivitas Tabir Suryanya Secara In Vivo. *Majalah Farmaseutik*, 14(2), 63-78.

Hossain, M. S., Shamim, M. A., Saifuzzaman, M., Attiqzaman, M., Hossain, M. G., and Raihan, O. (2020). Formulation and development of a topical combination cream for arthritis management. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 19(6), 1125-1130.

Khairiady A. (2017). Formulasi Sabun Cuci Piring Dengan Variasi Konsentrasi Kaolin-Bentonit Sebagai Penyuci Najis Mughalladzah. Jakarta: Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Syarif Hidayatullah.

Kitagawa, S., Yutani, R., Kodani, R. I., and Teraoka. 2016. Differences in the Rheological Properties and Mixing Compatibility With Heparinoid Cream of Brand Name and Generic Steroidal Ointments: The Effects of Their Surfactants. *Result in Pharma Sciences*. 6: 7-14.

Kurniawan, B. R. (2013). Stabilitas Resep Racikan yang Berpotensi Mengalami Inkompabilitas Farmasetika yang Disimpan pada Wadah Tertutup Baik. *Calyptra: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Universitas Surabaya*, 2(2), 1-16.

Lisana, S. A., dan Amelia, F. (2019). Teknologi Sediaan Semisolid dan Liquid. Jakarta: Lab. Teknologi Farmasi ISTN.

Pakki, E., Sartini, R. T., dan Maisarah, N. L. (2009). Formulasi dan Evaluasi Kestabilan Fisik Krim Antioksidan Ekstrak Biji Kakao (*Theobroma cacao* L.). *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, 13(2), 1-7.

Puspita, G., Sugihartini, N., dan Wahyuningsih, I. (2020). Formulasi Sediaan Krim A/M Dengan Variasi Konsentrasi Ekstrak Etanol Daging Buah Pepaya (*Carica papaya*) Menggunakan Emulgator Tween dan Span 80. *Media Farmasi*, 16(1), 1-9.

PM, H. P., Manohar, S. R., Najeeb, A., & Pillai, Z. S. (2023). Medicated ointments: Methods of preparation, Mode of Action, Physico chemical characteristics-An overview. *International Research Journal on Advanced Science Hub*, 5(8), 299-310.

Santoso U. (2021). Antioksidan Pangan. Yogyakarta: UGM Press.

Savchenko, L., Pidpruzhnykov, Y., Lesyk, R., Ivanauskas, L., Kotvitska, A., Georgiyants, V. 2022. Compounding in Ukraine: Assessment of the Risks for the Ointment's Quality by the FMECA Method. *Sci. Pharm.* 90(25).

Scheiner, G. (2018). "The Impact of Drug Incompatibility in Hospital Pharmacy Practice". *International Journal of Hospital Pharmacy*, 15(2), 97-102.

Susanto, A., 2008. Optimasi formula sediaan gel UV protection filtrat perasan umbi wortel (*Daucus carota* Linn): Tinjauan terhadap sorbitol, gliserol, dan propilenglikol. Skripsi. Universitas Sanata Dharma. Yogyakarta.

Syamsuni. 2006. Ilmu Resep. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran ECG. 74-75.

Tungadi, R., Pakaya, M. S., dan Ali, P. D. A. (2023). Formulasi dan Evaluasi Stabilitas Fisik Sediaan Krim Senyawa Astaxanthin. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, 3(1), 117 - 124

Voight, R. (1994). Buku Pelajaran Teknologi Farmasi. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.

Villiers, M. M. D. (2009). *A Practical Guide to Contemporary Pharmacy Practice: Ointment Based*. Lippincott Williams & Wilkin.