

## **SKRIPSI**

# **PENGARUH PERBANDINGAN KONSENTRASI PLURONIC<sup>®</sup> 127 DAN PLURONIC<sup>®</sup> 68 TERHADAP KARAKTERISTIK FISIK DAN PROFIL PELESAPAN METRONIDAZOLE PADA FORMULASI GEL MATA *IN SITU THERMOSENSITIVE***

## **THE EFFECT OF COMPARISON OF PLURONIC<sup>®</sup> 127 AND PLURONIC<sup>®</sup> 68 CONCENTRATION ON THE PHYSICAL CHARACTERISTICS AND PROFILE RELEASE OF METRONIDAZOLE IN EYE GEL FORMULATION IN SITU THERMOSENSITIVE**

Disusun dan diajukan oleh

**ARINI PUTRI ERDIANA**

**N011171017**



**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**PENGARUH PERBANDINGAN KONSENTRASI PLURONIC® 127 DAN  
PLURONIC® 68 TERHADAP KARAKTERISTIK FISIK DAN PROFIL  
PELESAPAN METRONIDAZOLE PADA FORMULASI GEL MATA *IN  
SITU THERMOSENSITIVE***

**THE EFFECT OF COMPARISON OF PLURONIC® 127 AND  
PLURONIC® 68 CONCENTRATION ON THE PHYSICAL  
CHARACTERISTICS AND PROFILE RELEASE OF METRONIDAZOLE  
IN EYE GEL FORMULATION IN *SITU THERMOSENSITIVE***

SKRIPSI

untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi  
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana

**ARINI PUTRI ERDIANA**

**N011 17 1017**

**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**PENGARUH PERBANDINGAN KONSENTRASI PLURONIC® 127 DAN  
PLURONIC® 68 TERHADAP KARAKTERISTIK FISIK DAN PROFIL  
PELESAHAN METRONIDAZOLE PADA FORMULASI GEL MATA *IN  
SITU THERMOSENSITIVE***

**ARINI PUTRI ERDIANA**

**N011 17 1017**



Disetujui oleh :

Pembimbing Utama

Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt.  
NIP.19890205 201212 1 002

Pembimbing Pendamping

Achmad Himawan, S.Si., M.Si., Apt..  
NIP.19891207 201504 1 002

Pada tanggal, 04 Februari 2021

**LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI**

**PENGARUH PERBANDINGAN KONSENTRASI PLURONIC® 127 DAN  
PLURONIC® 68 TERHADAP KARAKTERISTIK FISIK DAN PROFIL  
PELESAHAN METRONIDAZOLE PADA FORMULASI GEL MATA *IN  
SITU THERMOSENSITIVE***

Disusun dan diajukan oleh

**ARINI PUTRI ERDIANA  
N011 17 1017**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin pada tanggal 04 02 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,



Andi Dian Pelmana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt.  
NIP. 19890205 201212 1 002

Pembimbing Pendamping,



Achmad Himawan, S.Si., M.Si., Apt.  
NIP. 19891207 201504 1 002

Ketua Program Studi,



Firzan Nainu, S.Si., M.Biomed.Sc., Ph.D., Apt.  
NIP. 19820610 200801 1 012

## PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini ;

Nama : Arini Putri Erdiana  
NIM : N011171017  
Program Studi : Farmasi  
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa Skripsi dengan judul “Pengaruh Perbandingan Konsentrasi Pluronic<sup>®</sup> 127 dan Pluronic<sup>®</sup> 68 Terhadap Karakteristik Fisik dan Profil Pelepasan Metronidazole Pada Formulasi Gel Mata In Situ Thermosensitive” adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari Skripsi karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 04 Februari 2021

Yang Menyatakan



*Arini Putri Erdiana*  
Arini Putri Erdiana

## UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah, puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWTatas berkat, rahmat, dan petunjuk-Nya maka skripsi ini dapat diselesaikan. Berkat bantuan dan dorongan dari berbagai pihak penulis dapat melewati berbagai macam hambatan untuk menyelesaikan skripsi ini. Untuk itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. selaku pembimbing utama dan bapak Achmad Himawan, S.Si., M.Si., Apt. selaku pembimbing pendamping atas segala bimbinganyang telah meluangkan waktu, memberikan ilmu, arahan serta membimbing penulis dalam pembuatan skripsi ini dan membantu penulis menyelesaikan skripsi tepat waktu.
2. Kedua Orang tua tercinta, ayah Erwin Hatta dan Ibu Diana Rahayu serta Saudara penulis, Ari Putra Erdiana dan Reza Putra Erdiana, atas segala doa, kasih sayang, dukungan moril, materil, dan selalu memberikan semangat kepada penulis.
3. Ibu Dr.Latifah Rahman, DESS., Apt. dan Prof.Dr.rer-nat.Marianti A. Manggau, Apt. selaku tim penguji yang telah meluangkan waktu untuk memberikan banyak saran dan masukan yang membangun dalam penyelesaian skripsi ini.
4. Dekan dan para Wakil Dekan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin, serta seluruh staf dosen dan pegawai Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas ilmun dan segala fasilitas yang telah

diberikan selama penulis menempuh studi hingga menyelesaikan penelitian ini.

5. Dra. Rosany Tayeb, M.Si., Apt selaku dosen pembimbing akademik yang memberi dukungan dan saran selama perkuliahan serta memberi semangat dalam menyusun skripsi ini.
6. Seluruh Asisten Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas segala ilmu serta semangat yang telah banyak diberikan kepada penulis.
7. Diasrini Wulan B. Shinta dan Arnita Anshary selaku teman dekat penulis yang telah membantu, memberikan dukungan, doa dan semangat kepada penulis selama menyelesaikan skripsi.
8. Teman-teman BANANAS, Khansa, Kadek Saka Dwipayanti, Nurislamiah Syahrir, Windy Winalda Oktaviani, Indhira Azhari Gazali, Rahmatilah Tamrin, Muh. Rezky Pratamadan Hasriandi yang telah membantu penulis dalam menyusun skripsi serta selalu memberikan semangat dan doa.
9. Teman-teman, Afifah Afliyah, Mutha, Dewi Aryani Usman, Nurul Hasanah, Nurul Hikmah dan A.Lisa Aryani Hamjan yang selalu memberikan dukungan, doa dan semangat kepada penulis selama menyelesaikan skripsi.
10. Teman-teman *DDS Research Group*, terutama Windy Winalda Oktaviani, Muh. Rezky Pratama dan Patricia Layadi, yang selalu

memberikan ilmu dan bantuan kepada penulis dalam menyusun skripsi.

11. Teman-teman seperjuangan angkatan 2017 Farmasi (CLOSTRIDIUM), terima kasih telah memberikan banyak dukungan, semangat, dan pengalamandari awal maba hingga saat ini yang tidak terlupakan terutama dalam kepanitiaan, serta membantu selama kuliah baik di dalam kelas maupun di laboratorium.

12. Teman-teman dari FOSFOR yang selalu memberikan dukungan, serta semangat kepada penulis dari awal masuk farmasi sampai saat ini dalam menyusun skripsi.

13. Semua pihak yang telah membantu yang tidak sempat disebutkan namanya satu persatu

Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan tanggapan dan saran yang membangun dari berbagai pihak. Semoga karya ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan. Aamiin.

Makassar, 04 Februari 2020

Arini Putri Erdiana

## ABSTRAK

**ARINI PUTRI ERDIANA.** Pengaruh Perbandingan Konsentrasi Pluronic® 127 dan Pluronic® 68 Terhadap Karakteristik Fisik dan Profil Pelepasan Metronidazole Pada Formulasi Gel Mata In Situ Thermosensitive (dibimbing oleh Andi Dian Permana dan Achmad Himawan).

Keratitis *acanthamoeba* adalah salah satu jenis infeksi yang terjadi pada mata akibat infeksi amuba *acanthamoeba*. Metronidazole adalah antibiotik topikal yang biasa digunakan untuk menangani penyakit ini dalam bentuk sediaan tetes mata dengan konsentrasi 0,5% b/v. Namun sediaan tetes mata memiliki waktu retensi obat sangat singkat. Oleh karena itu, perlu dilakukan pengembangan sistem pembentukan gel *in situ thermosensitive* dalam mengatasi masalah tersebut. Pluronic® adalah polimer yang digunakan dalam membentuk sistem gel *in situ thermosensitive*. Namun, rendahnya suhu gelasi pada gel *in situ thermosensitive* menggunakan Pluronic® 127 mengakibatkan perlunya kombinasi Pluronic® 127 dengan Pluronic® 68. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh perbandingan konsentrasi Pluronic® 127 dan Pluronic® 68 terhadap karakteristik fisik dan profil pelepasan metronidazole pada formulasi gel mata *in situ thermosensitive*. Formula gel *In Situ* dibuat dengan menggunakan kombinasi Pluronic® 127 dan Pluronic® 68 dengan 5 perbandingan konsentrasi yaitu F1 (0%:20%), F2 (5%:15%), F3 (10%:10%), F4 (15%:5%), dan F5 (20%:0%). Evaluasi yang dilakukan meliputi suhu gelasi, pH, viskositas, uji permeasi, serta retensi kornea. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sterilisasi tidak mempengaruhi suhu gelasi, pH, maupun viskositas sediaan. Dari hasil evaluasi, diperoleh suhu gelasi 24 °C -73 °C, pH 5,31-6,65, viskositas sebelum gelasi 102-224 cPs, viskositas sesudah gelasi 17.400-29.900 cPs, persen permeasi setelah 24 jam 21,58%-102,72%, serta persen retensi sebesar 0-21,85%. Berdasarkan analisis statistika, perbandingan konsentrasi Pluronic® menunjukkan pengaruh yang signifikan terhadap suhu gelasi dan proses sterilisasi tidak mempengaruhi secara signifikan suhu gelasi. F4 adalah formula terbaik yang memiliki suhu gelasi yang sesuai dengan suhu fisiologis mata, mampu mengontrol pelepasan metronidazole sebesar 30,31% setelah 24 jam dan memiliki retensi paling baik pada mata yaitu sebesar 21,85% setelah 24 jam secara *in vitro*.

Kata Kunci : Gel *in situ thermosensitive*, Metronidazole, Pluronic®.

## ABSTRACT

**ARINI PUTRI ERDIANA.** The Effect of Comparison of Pluronic® 127 and Pluronic® 68 Concentrations on Physical Characteristics and Release Profile of Metronidazole in Thermosensitive In Situ Eye Gel Formulation (supervised by Andi Dian Permana and Achmad Himawan).

Acanthamoeba keratitis is a type of infections that occurs in the eye due to infection caused by amoeba acanthamoeba. Metronidazole is a topical antibiotic commonly used to treat this disease in the form of eye drops with a concentration of 0.5% w/v. However, eye drops have a very short drug retention time. Therefore, it is necessary to develop a thermosensitive in situ gelling system in overcoming this problem. Pluronic® is a polymer used in forming thermosensitive in situ gel systems. However, the low gelation temperature of the thermosensitive in situ gel using Pluronic® 127 resulted in the need for a combination of Pluronic® 127 with Pluronic® 68. This study aimed to evaluate the effect of the concentration ratio of Pluronic® 127 and Pluronic® 68 on the physical characteristics and release profile of metronidazole in a thermosensitive in situ eye gel formulation. *In situ gel* formula was made using a combination of Pluronic® 127 and Pluronic® 68 with 5 concentration ratios, known as F1 (0%: 20%), F2 (5%: 15%), F3 (10%: 10%), F4 (15% : 5%), and F5 (20%: 0%). The evaluations include gelation temperature, pH, viscosity, permeation test, and corneal retention. The results showed that sterilization did not affect gelation temperature, pH, and viscosity of the dosage form. From the evaluation results, it was found that gelation temperatures were 24°C-73°C, pH were 5.31-6.65, viscosities before gelation were 102-224 cPs, viscosities after gelation were 17,400-29,900 cPs, percent permeation after 24 hours were 21.58%-102.72 %, and the retention percentages were 0-21,85%. Based on statistical analysis, the ratio of Pluronic® concentrations showed a significant effect on gelation temperature and the sterilization process did not significantly affect gelation temperature. F4 was found to be the best formula that had a gelation temperature that corresponds to the physiological temperature of the eye, was able to control the release of metronidazole by 30.31% after 24 hours and had the greatest retention in the eye, which was 21.85% after 24 hours *in vitro*.

Keywords: Gel in situ thermosensitive, Metronidazole, Pluronic®.

## DAFTAR ISI

	halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang	1
I.2. Rumusan Masalah	4
I.3. Tujuan Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
II.1. Anatomi dan Fisiologi Mata	6
II.2. Kekurangan dan Keuntungan Sediaan Okular	7
II.3. Penyerapan Obat Melalui Kornea	8
II.4. Keratitis <i>acanthamoeba</i>	10
II.5. Sistem Gel <i>In Situ</i>	11
II.6. Metronidazole	12
II.7. Uraian Bahan	13
BAB III METODE PENELITIAN	16
III.1. Alat dan Bahan	16

III.2. Metode Kerja	16
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	23
IV.1. Uji Suhu Gelasi	24
IV.2. Uji Pengukuran pH	26
IV.3. Uji Viskositas	28
IV.4. Uji Permeasi	30
IV.5. Uji Retensi	32
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	34
V.1. Kesimpulan	34
V.2. Saran	35
DAFTAR PUSTAKA	36
LAMPIRAN	39

## DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
Tabel 1. Rancangan formula gel <i>in situ thermosensitive</i>	19

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Anatomi mata	6
2. Penyerapan obat melalui kornea	8
3. Struktur metronidazole	11
4. Rumus kimia poloksamer	13
5. Alat sel difusi franz	20
6. Sediaan gel <i>in situ thermosensitive</i>	24
7. Histogram hasil pengujian suhu gelasi	24
8. Histogram hasil pengujian pH	26
9. Histogram hasil pengujian viskositas	28
10. Kurva profil permeasi metronidazole dari sediaan gel <i>in situ thermosensitive</i>	30
11. Histogram hasil pengujian retensi	32
12. Panjang gelombang maksimum metronidazole	41
13. Persamaan kurva baku (cairan mata buatan)	41
14. Persamaan kurva baku (metanol)	42

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Skema kerja penelitian	39
2. Panjang gelombang maksimum dan kurva baku	41
3. Gambar penelitian	43
4. Perhitungan	46
5. Tabel hasil evaluasi	49
6. Data hasil analisis statistika	70

# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1 Latar Belakang

Infeksi mata merupakan salah satu penyakit yang disebabkan oleh mikroorganisme. Infeksi yang ditimbulkan dapat bersifat monomikroba ataupun polimikroba. Beberapa faktor yang dapat menyebabkan infeksi mata, antara lain penggunaan kontak lensa, trauma, pembedahan, usia, keadaan mata kering, dan infeksi mata yang pernah terjadi sebelumnya (Teweldemedhin *et al.*, 2017). Area mata yang sering mengalami infeksi adalah bagian konjungtiva, kelopak mata dan kornea. Infeksi mata dapat menyebabkan beberapa penyakit seperti konjungtivitis, keratitis, blepharitis, endoftalmitis, manifestasi selulitis orbital dan dakriosistitis (Teweldemedhin *et al.*, 2017). Salah satu jenis infeksi mata adalah keratitis acanthamoeba yang terjadi akibat infeksi amuba *acanthamoeba*. Keratitis acanthamoeba merupakan salah satu infeksi yang dapat berujung pada hilangnya integritas kornea bahkan kehilangan penglihatan (Bairagi, 2018). Keratitis acanthamoeba masih dianggap sebagai penyakit yang jarang terjadi karena berdasarkan database Orphanet, dari 100.000 orang hanya 1-9 yang terkena penyakit ini (Jacob *et al.*, 2015). Telah terdapat kasus yang ada di Indonesia yang melibatkan pekerja konstruksi yang berusia 28 tahun yang diduga mengalami keratitis acanthamoeba (Kamel *et al.*, 2005). Salah satu antibiotik

yang sering digunakan dalam terapi keratitis *acanthamoeba* adalah metronidazole.

Metronidazole adalah turunan dari 5-nitroimidazole yang memiliki aktivitas antibakteri dan antiprotozoa yang kuat seperti penyakit keratitis *acanthamoeba* (Kodym *et al.*, 2011). Metronidazole ini berbentuk serbuk hablur, berwarna putih, dan larut dalam 100 bagian air (Kementerian Kesehatan, 2014). Metronidazole merupakan golongan obat BCS kelas I yang memiliki kelarutan dan permeabilitas yang baik (Redigueri *et al.*, 2011). Umumnya metronidazole tersedia dalam bentuk sediaan tetes mata dengan konsentrasi 0,5% b/v tetapi sediaan ini belum beredar di Indonesia (Kodym *et al.*, 2011). Sediaan tetes mata ketika diaplikasikan, memiliki dampak negatif pada bioavailabilitas sediaan dan faktor prekorneal salah satunya berkurangnya konsentrasi obat pada mata ketika berkedip sehingga waktu kontak mata dari sediaan yang telah diaplikasikan sangat rendah hanya 5% dari obat yang dapat masuk ke dalam jaringan intraokular (Güven *et al.*, 2010). Salah satu sistem pengembangan formula yang dapat meningkatkan waktu tinggal obat agar proses absorpsinya menjadi lebih optimal sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas pada mata adalah gel *in situ thermosensitive* (Khattab *et al.*, 2019).

Gel *in situ thermosensitive* merupakan salah satu bentuk sediaan cairan yang secara termal dapat berubah menjadi gel setelah masuk ke dalam cairan fisiologis okular (Khattab *et al.*, 2019). Salah satu keuntungan untuk sistem penghantaran gel *in situ* yaitu pelepasan obat yang baik,

penghantaran obat yang dapat ditunda dan dikontrol, serta tidak membuat penglihatan menjadi buram (Jain *et al.*, 2016). Sehingga perlu dilakukan pengembangan formula untuk merumuskan sistem termosensitif gel untuk penghantaran okular metronidazole agar dapat meningkatkan waktu tinggal obat, pelepasan obat berkelanjutan dan mengurangi frekuensi dosis.

Sistem penghantaran gel termosensitif merupakan sistem yang dapat meningkatkan waktu tinggal obat sehingga dapat mengurangi frekuensi dosis (Khattab *et al.*, 2019). Beberapa penelitian sebelumnya telah menunjukkan efektivitas sistem ini dalam penghantaran obat secara okular. Gadad *et al.*, 2016 melaporkan bahwa Lomefloxacin yang diformulasikan dalam termosensitif gel mampu meningkatkan waktu kontak dan bioavailabilitas obat pada mata. Secara spesifik, hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa pelepasan Lomefloxacin dapat dikendalikan selama 8 jam (Gadad *et al.*, 2016). Selain itu, Ciprofloxacin HCl juga telah diformulasikan menjadi sistem yang sama dalam pengobatan infeksi mata dan telah berhasil meningkatkan waktu kontak pada mata dan kemampuan untuk mempertahankan pelepasan obat (Albazzaz and Alkotaji, 2018).

Polimer yang digunakan untuk membentuk sistem gel *in situ* termosensitif yaitu Pluronic<sup>®</sup> (Jain *et al.*, 2016). Pluronic<sup>®</sup> 127 adalah salah satu jenis kopolimer yang terdiri dari polietilen oksida (PEO) dan polipropilena oksida (PPO), yang digunakan untuk sistem penghantaran pada mata (Gadad *et al.*, 2016). Pluronic<sup>®</sup> 127, memiliki suhu gelasi yang rendah yaitu  $27,2 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$  dibandingkan suhu fisiologis mata (Khateb, Kosai

*et al.*, 2016). Untuk mengatasi masalah tersebut Pluronic® 127 dikombinasikan dengan jenis Pluronic® yang lain. Pluronic® 68 merupakan salah satu jenis pluronic lain yang ditambahkan ke Pluronic® 127 dan menunjukkan hasil yang baik dalam meningkatkan suhu gelasi dari Pluronic® 127 mendekati suhu fisiologis mata (Gadad *et al.*, 2016). Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan dengan mengkombinasikan Pluronic® 127 dan Pluronic® 68 dalam formulasi gel *in situ thermosensitive* dari metronidazole.

## **I.2 Rumusan Masalah**

1. Bagaimana pengaruh rasio Pluronic® 127 dan Pluronic® 68 terhadap karakteristik fisik dalam sediaan gel mata *in situ thermosensitive* ?
2. Bagaimana pengaruh perbandingan rasio Pluronic® 127 dan Pluronic® 68 terhadap profil pelepasan metronidazole dari sediaan gel mata *in situ thermosensitive* ?
3. Berapakah rasio Pluronic® 127 dan Pluronic® 68 yang menghasilkan formula yang optimal dalam sediaan gel mata *in situ thermosensitive* ?

## **I.3 Tujuan Penelitian**

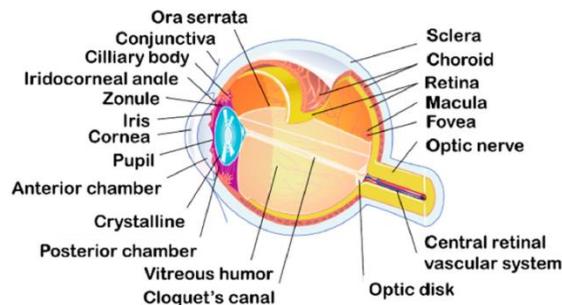
1. Untuk mengetahui pengaruh rasio Pluronic® 127 dan Pluronic® 68 terhadap karakteristik fisik dalam sediaan gel mata *in situ thermosensitive*.
2. Untuk mengetahui pengaruh perbandingan rasio Pluronic® 127 dan Pluronic® 68 terhadap profil pelepasan metronidazole dari sediaan gel mata *in situ thermosensitive*.

3. Untuk mendapatkan rasio Pluronic® 127 dan Pluronic® 68 yang menghasilkan formula yang optimal dalam sediaan gel mata *in situ* *thermosensitive*.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### II.1 Anatomi dan Fisiologi Mata



**Gambar 1. Anatomi mata** (Dubald *et al.*, 2018)

Mata merupakan organ utama penglihatan. Setiap dua bola mata terletak di orbit, di mana dibutuhkan sekitar seperlima dari volume orbital. Ruang yang tersisa diambil oleh otot-otot ekstraokular, fascia, lemak, darah pembuluh, saraf dan kelenjar lakrimal. Secara umum, mata terdiri dari beberapa bagian utama antara lain (Desai and Kapadia, 2018):

##### a. Kornea

Kornea memiliki tebal 500  $\mu\text{m}$  dianggap sebagai penghalang utama dalam penyerapan obat yang diberikan secara topikal. Epitel kornea memiliki tebal 50  $\mu\text{m}$  bersifat lipofilik. Karakteristik ini menjelaskan terbatasnya penggunaan obat hidrofilik melalui jalur trans-seluler dan molekul kecil melalui jalur paraseluler.

##### b. Konjungtiva

Epitel konjungtiva memiliki sambungan antar sel yang rapat, mirip dengan epitel kornea, yang membatasi transportasi obat paraseluler. Namun,

konjungtiva relatif lebih permeabel terhadap molekul hidrofilik dan makromolekul dibandingkan dengan kornea dan menyajikan luas permukaan 20 kali lebih besar.

#### c. Cairan Lakrimal

pH normal cairan air mata sekitar 7,4. Untuk menghindari refleksi lakrimasi, formulasi harus memiliki pH antara 7,0 hingga 7,7. Volume normal cairan dimata sekitar 7-10  $\mu\text{L}$ , dan maksimum 30  $\mu\text{L}$  tanpa adanya kedipan.

## **II.2 Kekurangan dan Keuntungan Sediaan Okular**

### **II.2.1 Keuntungan (Jones, 2008)**

1. Penerapan agen terapeutik langsung ke tempat kerja sehingga dapat memastikan bahwa konsentrasi obat agen terapeutik lebih tinggi daripada yang dapat dicapai setelah pemberian oral.
2. Efek samping dapat diminimalkan dengan administrasi agen terapeutik secara lokal
3. Pemberian bentuk sediaan mata secara lokal lebih mudah digunakan oleh pasien.

### **II.2.2 Kekurangan (Jones, 2008)**

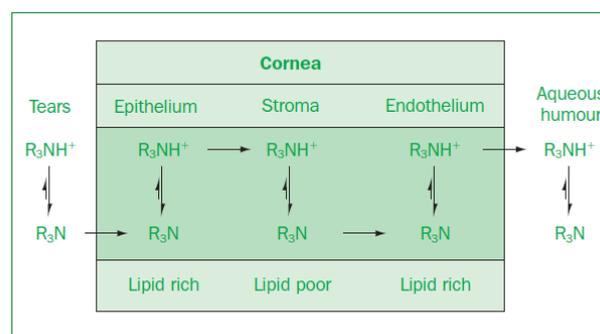
1. Retensi obat di tempat kerja relatif kurang baik yang disebabkan oleh volume air mata yang rendah (7  $\mu\text{L}$  untuk mata yang berkedip, 30  $\mu\text{L}$  untuk mata yang tidak berkedip). Volume pada dua tetes formulasi larutan sekitar 100  $\mu\text{L}$  dan sehingga sebagian besar dosis yang

diaplikasikan juga akan hilang melalui tumpahan ke wajah atau melalui saluran lakrimal.

2. Waktu retensi yang diterapkan pada permukaan mata buruk.
3. Adanya efek samping lokal dapat dialami pada bentuk sediaan okular yaitu terasa sakit dan terjadinya iritasi yang menyebabkan rasa yang tidak nyaman dan dapat menyebabkan ketidakpatuhan pasien.
4. Formulasi sediaan tetes mata bersifat steril sehingga membutuhkan keahlian dalam produksi tetes mata.
5. Aplikasi formulasi salep untuk mata akan menghasilkan penglihatan yang kabur sementara.

### II.3 Penyerapan Obat Melalui Kornea

Keberhasilan pengobatan glaukoma menggunakan formulasi okular mensyaratkan bahwa ada penyerapan obat yang cukup di kornea. Agar obat dapat diserap secara efektif, obat harus menunjukkan perbedaan kelarutan, yaitu bentuk terionisasi dan tidak terionisasi (Jones, 2008).



**Gambar 2. Penyerapan obat melalui kornea** (Jones, 2008)

Seperti dapat diamati pada **Gambar 2.**, konsentrasi yang cukup dari nonionisasi diperlukan untuk mempartisi dan menyebar di seluruh lapisan

luar kornea yang kaya lipid (epitel). Bagian dalam lapisan kornea (stroma) sebagian besar berair, oleh karena itu ionisasi obat harus terjadi untuk memungkinkan terjadinya partisi dalam fase ini. Setelah terjadinya difusi ke antarmuka antara stroma dan lapisan endotel (kaya lipid), penyerapan bentuk non-terionisasi (tidak terionisasi) terjadi. Obat yang tidak terionisasi kemudian berdifusi ke antarmuka humor endotelium terjadi ionisasi dan disolusi menjadi aqueous humor. pKa dari agen terapeutik menentukan ionisasi dari agen terapi pada nilai pH yang ditentukan. Misalnya pada alkaloid, stabilitas kimia alkaloid ditingkatkan dalam formulasi dengan pH yang lebih rendah, dalam kondisi ini agen terapeutik akan terionisasi secara dominan (sekitar 99%) dan penyerapan obat akan menjadi buruk. Meningkatkan pH formulasi akan mengurangi persentase ionisasi agen terapeutik. Untuk mengatasi masalah ini obat alkaloid sering digunakan dalam bentuk garam asam, di mana pH larutan akan bersifat asam dan stabilitas dioptimalkan. Tidak ada buffer yang ditambahkan karena setiap kali formulasi ditanamkan ke dalam mata, maka cairan lakrimal yang akan memfasilitasi penyerapan dengan menyesuaikan kondisi fisiologis pH. Jika kontrol pH diperlukan, misalnya untuk obat-obatan asam, buffer borat dapat digunakan untuk menghasilkan larutan pH asam (sekitar 5). Buffer fosfat dapat digunakan untuk mengontrol pH tetes mata (pada pH fisiologis). Sehingga kontrol pH sering digunakan untuk mencegah pengendapan agen terapeutik (Jones, 2008).

#### **II.4 Keratitis Acanthamoeba**

Keratitis mikroba merupakan infeksi pada kornea yang disebabkan oleh berbagai patogen non-viral. Salah satu penyebab terjadinya keratitis mikroba yaitu *Acanthamoeba*. *Acanthamoeba* spp. adalah amuba yang hidup bebas yang menyebabkan infeksi kornea yang mengancam penglihatan yang menyebabkan Keratitis *Acanthamoeba*. Baru-baru ini, kasus keratitis *Acanthamoeba* meningkat dengan cepat karena adanya penggunaan kontak lensa yang meningkat dan prosedur tidak higienis yang tidak sesuai dan sebagian besar kasus yang dilaporkan adalah karena trauma okular, jatuhnya partikel debu atau terkontaminasi air dan kondisi higienis yang buruk. Tanda dan gejala Keratitis *Acanthamoeba* termasuk rasa sakit, fotofobia, infiltrat stroma seperti cincin, epitel cacat, keluarnya mata dan edema kelopak (Srigyan, Gupta and Behera, 2017).

*Acanthamoeba* spp. adalah protozoa hidup bebas di mana-mana ditemukan dalam berbagai lingkungan. Keratitis *Acanthamoeba* adalah salah satu yang paling parah dan yang dapat menyebabkan penyakit infeksi parasit mata dan diakui sebagai infeksi yang paling berbahaya di antara infeksi mata lainnya karena perjalanan klinis yang berkepanjangan yang menyakitkan dan sering mengalami kegagalan dalam pengobatan (Kamel *et al.*, 2005).

*Acanthamoeba* biasanya sulit untuk diobati. Studi kasus menunjukkan bahwa keratitis *Acanthamoeba* berhasil diobati pada orang yang memiliki lensa kontak menggunakan terapi enam bulan dengan miconazole topikal,

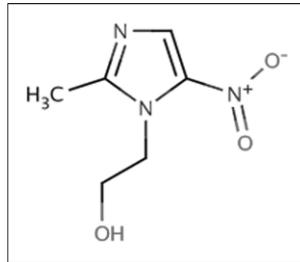
metronidazole, prednisolone dan neomisin serta ketokonazol oral (Bairagi, 2018).

## **II.5 Sistem *In Situ* Gel**

Sistem pembentuk *in situ* gel merupakan suatu sistem penghantaran obat yang bentuk sediaannya larutan sebelum pemberian dalam tubuh tetapi setelah diberikan maka mengalami gelasi *in situ* atau membentuk gel yang dipicu dengan adanya rangsangan eksternal seperti suhu, pH dan lainnya serta melepaskan obat secara berkelanjutan atau terkontrol. Konsep baru dalam memproduksi gel *in situ* diusulkan untuk pertama kali pada awal 1980-an (Majeed and Khan, 2019).

Gel termosensitif adalah larutan polimer yang berubah dari larutan menjadi gel dengan suhu modifikasi. Salah satu polimer yang paling banyak digunakan adalah poloxamer. Beberapa polimer dapat digunakan untuk secara akurat menentukan suhu gelasi yang sesuai. Misalnya, beberapa peneliti menggunakan kombinasi poloxamer / chitosan dalam konsentrasi 16/1,0% b/b menunjukkan gelasi suhu optimal (32°C) dan peningkatan retensi waktu. Kerugian dari hidrogel termosensitif adalah konsentrasi polimer yang tinggi (Dubald *et al.*, 2018).

## II.7 Metronidazole



**Gambar 3. Struktur metronidazole** (Miljkovic *et al.*, 2014)

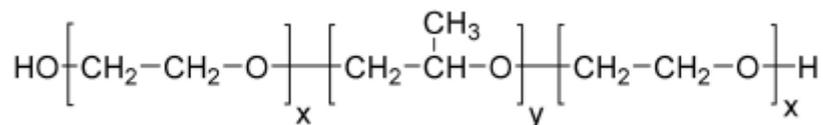
Metronidazole dengan rumus struktur seperti pada **Gambar 3.** yang merupakan turunan dari 5-nitroimidazole yang memiliki antibakteri dan antiprotozoal yang kuat aktivitas. Dalam oftalmologi, obat ini paling sering digunakan dalam bentuk tetes mata juga efisien dalam perawatan infeksi struktur mata depan, yang terutama disebabkan oleh bakteri anaerob, di antaranya *Bacterioides fragilis* yang merupakan mikroorganisme yang paling umum menyerang mata. Metronidazole dalam bentuk 0,5% tetes dicampur dengan persiapan antiprotozoa lainnya yang dapat digunakan untuk mengobati keratitis acanthamoeba. Tetes mata mengandung metronidazole disiapkan di apotek sebagai obat formularium sebagai konsekuensi dari kurangnya bentuk oftalmik yang tersedia secara komersial obat. Paling sering tetes mata disiapkan dengan konsentrasi 0,5% metronidazole dengan melarutkan glukosa 5% atau 0,9% NaCl. Tidak ada informasi tersedia dalam literatur ilmiah mengenai prosedur persiapan dan metronidazole stabilitas dalam larutan air yang diterapkan di oftalmologi. Metronidazole padat juga solusi air mengalami fotodegradasi. Fotolisis metronidazole dalam larutan encer adalah dikatalisis oleh ion sitrat dan fosfat. Produk degradasi metronidazole muncul di bawah pengaruh cahaya tidak memiliki pengaruh

apapun pada hasil spektrofotometri kuantitatif analisis dalam UV (Kodym *et al.*, 2011).

Mekanisme kerja metronidazole yaitu metronidazole melintasi membran target sel dengan difusi pasif. Kemudian, gugus nitronya akan direduksi menjadi radikal nitro oleh ferredoxin atau flavodoxin. Selektivitas metronidazole untuk mikroorganisme anaerobik atau mikroaerofilik disebabkan oleh potensi redoks komponen transpor elektronnya, yang bertanggung jawab untuk reduksi gugus nitro dan menghasilkan metabolit toksik. Metabolit ini seperti asam oksamat N- (2-hidroksietil) dan asetamida dapat bereaksi dengan DNA dan membentuk adisi dengan guanosin. (Hernández Ceruelos *et al.*, 2019).

## II.8 Uraian Bahan

### II.8.1 Pluronic®



**Gambar 4. Rumus kimia poloksamer: x dan y adalah panjang PEO dan PPO: poli (ethylene oksida) dan poli (propilena oksida) (Russo and Villa, 2019)**

Pluronic® merupakan kopolimer tri-blok yang terdiri dari dua segmen inti yaitu polipropilena oksida (PPO) dan polietilena oksida (PEO) dalam struktur dasar ABA dengan massa molar rata-rata 12.600. Dalam struktur ini menghasilkan kopolimer amfifilik yang memiliki keseimbangan hidrofilik-lipofilik. Pluronic® dapat disintesis dengan polimerisasi sekuensial monomer

propilen oksida dan etilen oksida dengan adanya katalis alkali seperti kalium hidroksida atau natrium (Domínguez delgado *et al.*, 2016).

Secara umum, Pluronic® berbentuk butiran putih, seperti lilin dan mengalir bebas. Pluronic® bersifat tidak berasa, praktis tidak berbau dan larut dalam air. Larutan encer dari Pluronic® stabil dengan adanya alkali, asam, dan ion logam. Pluronic® 127 dan Pluronic® 68 memiliki berat molekul yang berbeda yaitu 12600 dan 8400. Setiap jenis Pluronic® memiliki rasio PEO dan PPO yang berbeda. Pluronic® 127 memiliki 70% PEO dan Pluronic® 68 80% PEO, Pluronic® 127 memiliki rasio PPO yang lebih banyak (30%) dibandingkan Pluronic® 68 (20%) (Russo and Villa, 2019). Pluronic® memiliki daya pelarutan yang baik, toksisitas rendah, dan dianggap sebagai media yang baik untuk sistem penghantaran obat. Pada konsentrasi rendah Pluronic® dapat membentuk misel monomolekuler dan pada konsentrasi yang lebih tinggi menghasilkan agregat multimolekul yang terdiri dari inti pusat yang bersifat hidrofobik dengan rantai poloksietilen hidrofilik (Domínguez delgado *et al.*, 2016).

Molekul-molekul Pluronic® dalam larutan encer akan berasosiasi dengan membentuk misel (*Micellization*) di atas konsentrasi misel kritis (CMC) pada suhu tertentu. Dalam sediaan *in situ* gel larutan polimer dapat diberikan sebagai cairan dan akan menjalani transisi fase ke gel semipadat setelah terpapar lingkungan fisiologis. Pluronic® menunjukkan bahwa tingkat pelepasan obat dari gel kopolimer terutama tergantung pada pelarutan *in situ* gel, memiliki waktu tinggal obat dan jumlah total yang meningkat dalam

kantung konjungtiva dibandingkan dengan tetes mata, dengan menunjukkan bahwa gel kopolimer memiliki sifat bioadhesif, sehingga dapat memperpanjang waktu tinggal obat secara signifikan dan meningkatkan bioavailabilitas. (Domínguez delgado *et al.*, 2016).

### **II.8.2 Benzalkonium Klorida**

Benzalkonium klorida merupakan senyawa amonium kuartener yang biasanya digunakan dalam formulasi sediaan farmasi sebagai bahan pengawet. Konsentrasi benzalkonium klorida yang biasa digunakan pada formulasi sediaan mata yaitu sekitar 0,01-0,02%. Adapun pemerian benzalkonium klorida yaitu berbentuk serbuk amorf, berwarna putih atau kekuningan bersifat higroskopis, memiliki bau yang khas, dan memiliki rasa. Benzalkonium klorida memiliki toksisitas yang rendah dan non korosif. Benzalkonium klorida memiliki aktivitas pengawet yang bekerja untuk menghambat bakteri dan jamur. Dalam menghambat aktivitas, benzalkonium klorida akan meningkat dengan adanya pH, sehingga semakin tinggi pH maka akan semakin efektif dalam bekerja menghambat pertumbuhan mikroba, meskipun aktivitasnya terjadi pada pH 4-10 (Rowe, R. C., Sheskey, P. J. and Quinn, 2009).

### **II.8.3 Air Deionisasi**

Air merupakan bahan tambahan yang biasa digunakan dalam formulasi sediaan farmasi sebagai pelarut atau bahan baku. Air yang digunakan untuk produksi harus memenuhi persyaratan kualitas yang telah

ditentukan dalam standar *United States Pharmacopeia* (USP) atau *Pharmacopeia Europa* (EP). Adapun pemerian air yaitu cairan jernih, tidak berasa, tidak berwarna dan tidak berbau. Air ini mampu melarutkan atau menyerap banyak senyawa yang berbeda. Air memiliki sifat kimiawi yang unik karena polaritas dan ikatan hidrogennya. Pengendalian kualitas air harus dijaga selama proses produksi, penyimpanan dan distribusi, termasuk kualitas mikrobiologis dan kimiawi (Rowe, R. C., Sheskey, P. J. and Quinn, 2009).