

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI GEL MATA
THERMOSENSITIVE DARI CEFAZOLINE**

**FORMULATION AND CHARACTERIZATION OF
THERMOSENSITIVE EYE GEL OF CEFAZOLINE**

**IRMA NURFADILLA TUANY
N111 16 337**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI GEL MATA *THERMOSENSITIVE*
DARI CEFAZOLINE**

**FORMULATION AND CHARACTERIZATION OF THERMOSENSITIVE
EYE GEL OF CEFAZOLINE**

SKRIPSI

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

**IRMA NURFADILLA TUANY
N111 16 337**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI GEL MATA *THERMOSENSITIVE*
DARI CEFAZOLINE**

IRMA NURFADILLA TUANY

N111 16 337

Disetujui oleh :

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

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

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

Pada tanggal 12 Agustus 2020

SKRIPSI

FORMULASI DAN KARAKTERISASI GEL MATA *THERMOSENSITIVE* DARI CEFAZOLINE

FORMULATION AND CHARACTERIZATION OF THERMOSENSITIVE EYE GEL OF CEFAZOLINE

Disusun dan diajukan oleh :

IRMA NURFADILLA TUANY
N111 16 337

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada Tanggal 12 Agustus 2020
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Panitia Penguji Skripsi

1. Ketua : Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt.
2. Sekretaris : Achmad Himawan, S.Si., M.Si., Apt.
3. Anggota : Sandra Aulia Mardikasari, S.Si., M.Farm., Apt.
4. Anggota : Dra. Ermina Pakki, M.Si., Apt.



Mengetahui,
Ketua Prodi S1 Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin



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

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini benar-benar adalah hasil karya saya sendiri, tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa pernyataan saya ini tidak benar, maka skripsi dan gelar yang diperoleh batal demi hukum.

Makassar, Agustus 2020



saya menyatakan

Irma Nurfadilla Tuany
N111 16 337

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah, tiada kata yang lebih patut diucapkan oleh seorang hamba yang beriman selain ucapan puji syukur ke hadirat Allah SWT., Tuhan Yang Maha Mengetahui, pemilik segala ilmu, karena atas petunjuk-Nya maka skripsi ini dapat diselesaikan.

Penyelesaian skripsi ini tidak terlepas dari keterbatasan pengetahuan penulis, akan tetapi berkat bantuan dan dorongan dari berbagai pihak penulis dapat melewati berbagai macam hambatan dan ujian. Penulis menghaturkan rasa hormat dan terima kasih yang tulus kepada Bapak Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. selaku pembimbing utama yang telah meluangkan waktu dan membimbing penulis dengan sepenuh hati dan Bapak Achmad Himawan, S.Si., M.Si., Apt. selaku pembimbing pendamping atas segala bimbingan, arahan, dan pelajaran berharga yang telah diberikan kepada penulis dalam proses penyelesaian skripsi ini.

Ucapan terimakasih yang sangat tulus penulis haturkan kepada orang tua tercinta, Ayahanda Amirudin Tuany dan Ibunda Fatma, atas segala doa, dukungan moril, materil, cinta, kasih sayang, dan selalu memberikan semangat kepada penulis, begitupun untuk saudara penulis, Muh. Ali Firmansyah Tuany dan F. Adinda Rasthi Tuany, yang telah memberi dukungan kepada penulis.

Penulis juga mengucapkan terimakasih kepada :

1. Ibu Sandra Aulia Mardikasari, S.Si., M.Farm., Apt. dan Ibu Dra. Ermina Pakki, M.Si., Apt. selaku tim penguji yang telah meluangkan waktu

untuk memberikan banyak saran dan masukan yang membangun dalam penyelesaian skripsi ini

2. Dekan dan para Wakil Dekan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
3. Ibu Nana Juniarti ND, S.Si., M.Si., Apt. selaku penasehat akademik yang telah memberikan banyak nasehat dan arahan selama penulis menempuh studi di Fakultas Farmasi
4. Seluruh staf dosen dan pegawai Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas ilmu, motivasi, bantuan, dan segala fasilitas yang diberikan selama penulis menempuh studi hingga menyelesaikan penelitian ini
5. Laboran Farmasetika Fakultas Farmasi Ibu Sumiati, S.Si. atas segala bantuan yang telah diberikan dalam pelaksanaan penelitian skripsi ini.
6. Seluruh asisten laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas segala ilmu dan diskusi-diskusi yang telah banyak diberikan kepada penulis selama menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi
7. Teman-teman seperjuangan, angkatan 2016 Farmasi (Neost16mine), atas segala pengalaman, dukungan, semangat, dan kebahagiaan selama ini. Terima kasih telah memberikan banyak kesan serta membantu dalam mengukir kisah selama kuliah baik di dalam kelas maupun di laboratorium
8. UKM PHARCO dan PSC atas segala pelajaran dan pengalaman berorganisasi yang telah diberikan kepada penulis

9. Keluarga KKN Reguler UNHAS Gelombang 103 Kecamatan Polongbangkeng Selatan Kabupaten Takalar atas segala bantuan, kebersamaan, pelajaran, dan pengalaman selama 35 hari
10. Teman-teman *DDS Research Group season 1*, terutama Islahiya yang selalu memberikan semangat kepada penulis
11. Sahabat-sahabat penulis, Desyi Cahya Ilmiah dan Yuni Yulia Kristiani Pesau, atas segala perhatian, motivasi, dukungan, semangat, bantuan, kebersamaan, canda, tawa, dan pengalaman berharga yang tidak akan terlupakan
12. Teman-teman terdekat, Magfirah, Dwi Pratiwi, dan Firdaus Fahkar, yang senantiasa memberikan ilmu dan bantuan kepada penulis selama kuliah
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, Agustus 2020

Irma Nurfadilla Tuany

ABSTRAK

IRMA NURFADILLA TUANY. *Formulasi dan Karakterisasi Gel Mata Thermosensitive dari Cefazoline* (dibimbing oleh Andi Dian Permana dan Achmad Himawan).

Keratitis bakteri merupakan penyakit pada kornea yang disebabkan salah satunya oleh *Pseudomonas aeruginosa*. Cefazolin adalah antibiotik topikal yang digunakan untuk menangani penyakit ini dalam bentuk sediaan tetes mata. Namun waktu retensi obat dalam sediaan tetes mata sangatlah singkat. Oleh karena itu, dikembangkan sistem pembentuk gel *in situ* untuk mengatasi masalah tersebut. Polimer yang biasa digunakan pada sistem pembentukan gel *in situ* termosensitif pada mata adalah Poloxamer F127. Namun formulasi gel *in situ* menggunakan Poloxamer F127 tunggal memiliki suhu gelasi yang lebih rendah dibandingkan suhu fisiologis mata. Oleh karena itu, penggunaan Poloxamer F127 dikombinasikan dengan jenis Poloxamer lainnya, salah satunya adalah Poloxamer F88. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh perbandingan konsentrasi Poloxamer F127 dan F88 terhadap karakteristik dan pelepasan cefazoline dari sediaan gel *in situ thermosensitive*. Formula termosensitif dibuat dengan menggunakan kombinasi Poloxamer F127 dan F88 dibuat 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 25-72°C, pH 4,51-4,75, viskositas sebelum gelasi 106-221 cPs, viskositas sesudah gelasi 18.400-31.200 cPs, persen permeasi setelah 24 jam 37-97%, serta persen retensi sebesar 0-22%. Berdasarkan analisis statistika, perbandingan konsentrasi Poloxamer menunjukkan pengaruh yang signifikan terhadap suhu gelasi. Selanjutnya diperoleh hasil bahwa F4 adalah formula terbaik yang memiliki suhu gelasi yang sesuai dengan suhu fisiologis mata yang berkisar antara 33-35°C, mampu mengontrol pelepasan cefazolin sebesar 52,48% setelah 24 jam dan memiliki retensi paling baik pada mata yaitu sebesar 22,03% setelah 24 jam secara *in vitro*.

Kata Kunci : cefazolin, gel *in situ thermosensitive*, permeasi, Poloxamer.

ABSTRACT

IRMA NURFADILLA TUANY. *Formulation and Characterization of Thermosensitive Eye Gel of Cefazoline* (supervised by Andi Dian Permana and Achmad Himawan).

Bacterial keratitis is a corneal disease caused by *Pseudomonas aeruginosa*. Cefazolin is a topical antibiotic used to treat this disease that given in eye drops. However, drug retention times in eye drops are very short. Therefore, an in situ gel-forming systems was developed to overcome these problems. The polymer that is commonly used in ocular thermosensitive in situ gel formation systems is Poloxamer F127. However, in situ gel formulation using a single Poloxamer F127 has been reported to have a lower gelation temperature than the physiological temperature of the eye. Accordingly, the use of Poloxamer F127 was combined with other types of Poloxamer; one of them is Poloxamer F88. The research aimed to evaluate the effect of the combination of Poloxamer F127 and F88 on the characteristics and release of cefazoline from thermosensitive in situ gel preparations. Thermosensitive formulations were prepared using a combination of Poloxamer F127 and F88 with 5 different concentration: F1 (0%: 20%), F2 (5%: 15%), F3 (10%: 10%), F4 (15%: 5%), and F5 (20%: 0%). The evaluations included gelation temperature, pH, viscosity, corneal permeation and retention test. The results showed that sterilization did not affect gelation temperature, pH, or viscosity of the preparation. The evaluation results exhibited gelation temperature of 25-72°C, pH of 4,51-4,75, viscosity before gelation of 106-221 cPs, viscosity after gelation of 18.400-31.200 cPs, drug permeation after 24 hours of 37-97%, and drug retention of 0-22%. Furthermore, the results revealed that F4 was the best formula, showing a gelation temperature inappropriate with the ocular physiological temperature between 33-35°C, the ability to control cefazolin with 52,48% release after 24 h, and the best retention in the eye with 22,03% *in vitro* retention after 24 h.

Keywords : cefazolin, thermosensitive in situ gel, permeation, Poloxamer.

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	5
I.3. Tujuan Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
II.1. Mata	6
II.2. Keratitis	10
II.3. Cefazoline	12
II.4. Gel <i>Thermosensitive</i>	14
II.5. Uraian Bahan	28
BAB III METODE PENELITIAN	23
III.1. Alat dan Bahan	23
III.2. Metode Kerja	23

	halaman
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	28
IV.1. Suhu Gelasi	30
IV.2. pH	32
IV.3. Viskositas	33
IV.4. Uji Permeasi Kornea	34
IV.5. Uji Retensi Kornea	36
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	38
V.1. Kesimpulan	38
V.2. Saran	38
DAFTAR PUSTAKA	40
LAMPIRAN	44

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Rancangan formula gel <i>in situ thermosensitive</i>	24

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Anatomi mata	6
2. Absorpsi obat melalui kornea	10
3. Mekanisme kerja cefazoline	13
4. Mekanisme kerja Poloxamer	19
5. Sediaan gel <i>in situ thermosensitive</i>	29
6. Histogram suhu gelasi	30
7. Histogram pH	32
8. Histogram viskositas (a) sebelum gelasi, (b) sesudah gelasi	33
9. Grafik uji permeasi kornea	34
10. Histogram uji retensi kornea	36
11. Panjang gelombang maksimum	45
12. Persamaan kurva baku	45
13. F1 (a) sebelum gelasi, (b) sesudah gelasi	46
14. F2 (a) sebelum gelasi, (b) sesudah gelasi	46
15. F3 (a) sebelum gelasi, (b) sesudah gelasi	46
16. F4 (a) sebelum gelasi, (b) sesudah gelasi	47
17. F5 (a) sebelum gelasi, (b) sesudah gelasi	47
18. Kornea sapi	47
19. Aparatus difusi sel Franz	47

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Skema Kerja Penelitian	44
2. Panjang Gelombang Maksimum dan Kurva Baku	45
3. Gambar Penelitian	46
4. Perhitungan	48
5. Tabel Hasil Evaluasi	50
6. Data Hasil Analisis Statistika	62

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Infeksi mata merupakan masalah kesehatan utama di negara-negara berkembang. Bakteri, virus, jamur, dan parasit dapat menjadi penyebab infeksi mata ini (Aklilu *et al.*, 2018). Bakteri adalah penyebab utama infeksi mata di seluruh dunia. Infeksi mata, jika tidak diobati, dapat merusak struktur mata yang menyebabkan gangguan penglihatan dan kebutaan (Teweldemedhin *et al.*, 2017). Keratitis bakteri merupakan masalah kesehatan masyarakat yang menjadi penyebab utama gangguan penglihatan di seluruh dunia, dan masih sangat kurang didiagnosis dan tidak diobati. Diperkirakan ada 1,5-2 juta orang yang mengalami ulserasi kornea setiap tahun di negara-negara berkembang, dan sebanyak 40% pada usia anak-anak dan 20% dari kebutaan kornea dewasa disebabkan karena infeksi keratitis (Elsahn *et al.*, 2020). Keratitis bakteri merupakan tipe infeksi keratitis yang paling sering terjadi. Bakteri penyebab utama infeksi ini salah satunya adalah *Pseudomonas aeruginosa* (Ubani-Ukoma *et al.*, 2019). Wang *et al.*, (2015) menemukan bahwa *P. aeruginosa* merupakan patogen paling banyak kedua pada permukaan mata. Pemakaian lensa kontak menjadi penyebab kasus keratitis bakteri mencapai 50,3% di negara-negara barat, dan *P. aeruginosa* adalah

organisme yang paling banyak diisolasi pada keratitis mikroba terkait lensa kontak, terhitung hingga 68,8% dari isolat (Elsahn *et al.*, 2020).

Antibiotik topikal tetap menjadi pengobatan lini pertama untuk keratitis bakteri (Austin *et al.*, 2017). Cefazolin merupakan salah satu obat yang digunakan pada keratitis bakteri yang diberikan dalam bentuk sediaan tetes mata dengan dosis 3,5 mg/mL (USP-NF, 2015). Pada pengaplikasian obat secara okular, adanya faktor prekorneal dan hambatan anatomi memiliki efek negatif pada bioavailabilitas dari sediaan topikal. Faktor prekorneal termasuk drainase larutan, kehilangan karena berkedip, pembentukan lapisan air mata, dan meningkatnya sekresi air mata. Mengingat semua faktor prekorneal tersebut, waktu kontak dari sediaan secara okular yang diaplikasikan sangat rendah dan <5% yang dapat masuk ke dalam jaringan intraokular (Güven *et al.*, 2019). Bentuk sediaan untuk mata antara lain tetes mata, suspensi, salep, serta hidrogel (Jain *et al.*, 2016). Bentuk sediaan komersial yang paling umum untuk pemberian mata adalah tetes mata dengan sekitar 90% formulasi di pasaran (Güven *et al.*, 2019). Tetes mata merupakan jenis sediaan yang paling sering diaplikasikan secara topikal pada permukaan mata untuk mengobati infeksi okular bagian luar namun karena adanya mekanisme proteksi dari mata sehingga menghasilkan bioavailabilitas yang buruk dari obat tersebut (Jain *et al.*, 2016).

Sistem penghantaran obat secara okular yang ideal adalah yang dapat diberikan dalam bentuk tetes tanpa menyebabkan masalah pada penglihatan normal, dapat menghasilkan pelepasan obat secara lambat, dan tidak perlu sering diaplikasikan. Keuntungan utama dari sistem tersebut adalah pemberian obat yang akurat serta peningkatan bioavailabilitas dengan waktu retensi yang lebih panjang. Oleh karena itu, diperlukan pengembangan formula yang dapat memenuhi kriteria tersebut yaitu sistem pembentuk gel *in situ* (Jain *et al.*, 2016).

Sistem penghantaran gel *in situ* berkaitan dengan konversi keadaan cair dari formulasi (larutan) menjadi gel di lokasi aplikasi dalam kondisi fisiologis tertentu. Banyak faktor yang mengatur pembentukan gel *in situ* termasuk **suhu**, pH, pertukaran pelarut, ikatan silang ionik dan radiasi ultraviolet (Gupta *et al.*, 2018). Gel *in situ thermosensitive* adalah suatu cairan kental yang **secara termal** dapat berubah menjadi gel setelah masuk ke dalam cairan fisiologis okular (Khattab *et al.*, 2019). Keuntungan utama dari gel *in situ* adalah pengiriman obat yang dapat ditunda dan dikontrol, serta berkurang atau tidak adanya penglihatan kabur seperti pada salep. Keuntungan lain dari sistem gel *in situ* dibandingkan tetes mata dan salep adalah meningkatnya bioavailabilitas obat karena meningkatnya kontak prekorneal, meningkatkan kepatuhan pasien karena tidak perlu sering diaplikasikan, kebutuhan konsentrasi obat yang lebih rendah, kemungkinan drainase nasolakrimal obat sehingga mengurangi pemborosan dan efek samping sistemik yang lebih rendah. Selain itu,

sistem gel *in situ* mungkin lebih nyaman daripada insersi yang tidak larut atau larut (Jain *et al.*, 2016).

Polimer yang biasa digunakan pada sistem pembentukan gel *in situ* termosensitif adalah Poloxamer, secara komersial disebut sebagai Pluronic® (Jain *et al.*, 2016). Poloxamer F127 merupakan jenis Poloxamer yang paling sering digunakan pada sistem penghantaran pada mata (Soliman *et al.*, 2019). Pada penelitian yang dilakukan oleh Al Khateb *et al.*, (2016), formulasi gel *in situ* menggunakan Poloxamer F127 tunggal memiliki suhu gelasi $27,2 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$, suhu ini lebih rendah dibandingkan suhu fisiologis mata. Suhu fisiologis mata berkisar antara $33\text{-}35^{\circ}\text{C}$ (Khattab *et al.*, 2019). Suhu gelasi dari Poloxamer F127 dapat ditingkatkan dengan mengkombinasi Poloxamer F127 dengan jenis Poloxamer lainnya. Salah satu penelitian yang dilakukan oleh Fathalla *et al.*, (2017) dengan mengkombinasi Poloxamer F127 dan F68 menunjukkan suhu gelasi yang lebih tinggi dibandingkan Poloxamer F127 tunggal. Hingga saat ini belum ada studi yang meneliti tentang Poloxamer F88 sebagai polimer tunggal maupun kombinasi dengan Poloxamer lainnya pada sediaan gel *in situ* pada mata.

Berdasarkan latar belakang yang telah dijelaskan di atas, maka pada penelitian ini dilakukan formulasi gel mata *thermosensitive* dari cefazoline menggunakan kombinasi Poloxamer F127 dan F88 serta melakukan karakterisasi dari gel yang diformulasi.

I.2. Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh perbandingan Poloxamer F127 dan F88 terhadap karakteristik dan pelepasan cefazoline dari sediaan gel *in situ thermosensitive*?

I.3. Tujuan Penelitian

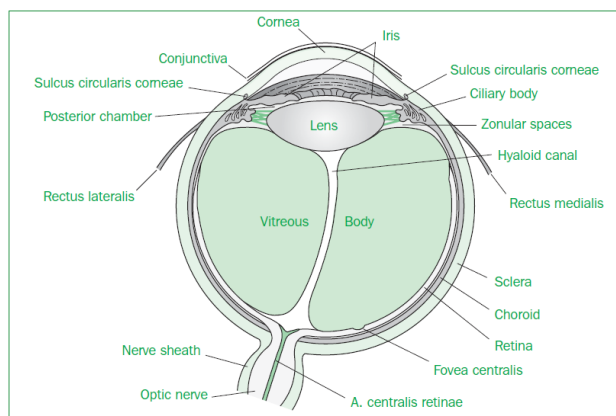
Untuk menganalisis pengaruh perbandingan Poloxamer F127 dan F88 terhadap karakteristik dan pelepasan cefazoline dari sediaan gel *in situ thermosensitive*.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Mata

II.1.1. Anatomi dan Fisiologi Mata



Gambar 1. Anatomi mata (Jones, 2008)

Secara umum, mata terdiri dari beberapa bagian utama antara lain:

(1) konjungtiva; (2) kornea; dan (3) cairan lakrimal (Jones, 2008).

(1) Konjungtiva

Konjungtiva terletak di bagian samping mata dan berhubungan langsung dengan kornea dan kelopak mata. Luas permukaan konjungtiva cukup besar yaitu sekitar 18 cm². Konjungtiva membantu menghasilkan dan mempertahankan lapisan air mata (Jones, 2008).

(2) Kornea

Kornea terdiri dari tiga lapisan antara lain epitel (berdekatan dengan konjungtiva; epitel berlapis-lapis yang kaya akan lipid), stroma (wilayah

tengah; matriks berair yang terdiri dari kolagen dan keratosit), dan endotelium (epitel sel tunggal yang kaya lipid yang mempertahankan hidrasi kornea). Difusi obat ke dalam dalam mata dikendalikan oleh kornea; difusi terjadi melalui rute paracellular. Agar dapat diserap secara efektif, zat-zat terapeutik harus memperlihatkan kelarutan antara dalam fase lipid dan berair dan harus dari berat molekul rendah. Kornea adalah non-vaskular dan bermuatan negatif (Jones, 2008).

(3) Cairan lakrimal

Cairan lakrimal dikeluarkan dari kelenjar dan terletak di permukaan mata. pH cairan lakrimal adalah 7,4 dan cairan ini memiliki kapasitas buffer yang baik (karena adanya asam karbonat, asam organik dan protein lemah), mampu menetralkan formula yang tidak disangga secara efektif pada rentang nilai pH yang luas (3,5-10,0). Cairan lakrimal isotonik dengan darah. Bentuk sediaan cair okular tidak secara khusus diformulasikan menjadi isotonik (setara 0,9% b/b NaCl) dan dapat diformulasikan dalam kisaran nilai tonisitas setara dengan 0,7-1,5% b/b NaCl. Tingkat pergantian cairan lakrimal sekitar 1 μ L/menit dan frekuensi berkedip pada manusia adalah sekitar 15-20 kali per menit. Fungsi-fungsi fisiologis ini bertindak untuk menghilangkan agen terapeutik/formula dari permukaan mata. Volume normal cairan di mata manusia adalah sekitar 7 hingga 8 μ L. Mata yang tidak berkedip dapat menampung maksimum sekitar 30 μ L cairan, tetapi, ketika berkedip, hanya dapat mempertahankan sekitar 10 μ L (Allen and Ansel, 2014; Jones, 2008).

II.1.2. Karakteristik Sediaan Mata (Troy, 2005)

a. Kejernihan

Larutan oftalmik tidak boleh mengandung bahan yang tidak larut dan pada dasarnya bebas dari partikel asing.

b. Stabilitas

Stabilitas obat dalam produk mata tergantung pada sejumlah faktor termasuk sifat kimiawi zat obat, apakah itu dalam larutan atau suspensi, pH produk, metode pembuatan (terutama paparan suhu), aditif larutan, dan jenis pengemasan.

c. Dapar dan pH

Idealnya, sediaan mata harus diformulasikan pada pH yang setara dengan nilai cairan mata yaitu 7,4. Secara praktis, ini jarang tercapai. Sebagian besar bahan aktif yang digunakan dalam oftalmologi adalah garam basa lemah dan paling stabil pada pH asam.

d. Tonisitas

Suatu larutan mata dianggap isotonik ketika tonisitasnya sama dengan larutan natrium klorida 0,9% (290 mOsm). Namun, tekanan osmotik dari cairan intraokular sedikit lebih tinggi dibandingkan air mata yaitu sekitar 305 mOsm.

e. Viskositas

Larutan dan suspensi tetes mata dapat mengandung peningkat viskositas untuk mengentalkan lapisan air mata dan meningkatkan waktu kontak kornea serta mengurangi laju drainase air mata.

II.1.3. Keuntungan dan Kekurangan Sediaan Okular (Jones, 2008)

a. Keuntungan

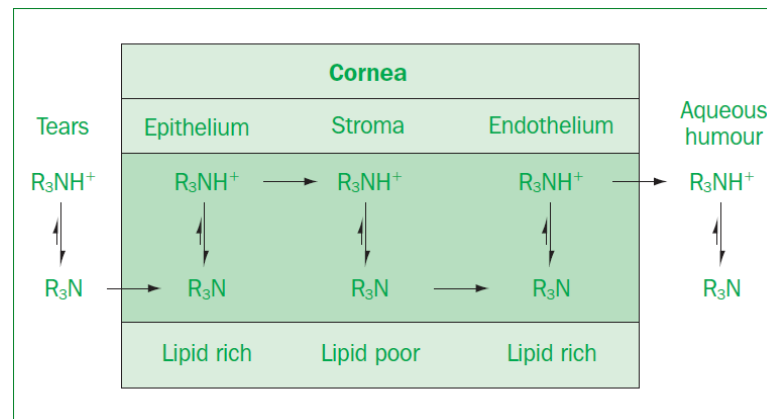
- Pengaplikasian agen terapeutik langsung ke tempat kerja sehingga bioavailabilitas agen terapeutik lebih tinggi daripada yang dapat dicapai setelah pemberian oral.
- Administrasi agen terapeutik secara lokal dapat meminimalkan efek samping.
- Setelah pelatihan, pasien bisa melakukan *self-medication*.

b. Kekurangan

- Volume air mata yang rendah.
- Waktu retensi larutan yang diaplikasikan pada permukaan mata buruk.
- Untuk mengatasi kekurangan ini, pasien diharuskan untuk mengaplikasikan formulasi larutan okular (mengandung agen terapi konsentrasi tinggi) secara teratur, yang tidak nyaman dan dapat menyebabkan ketidakpatuhan pasien.
- Formulasi okular harus steril dan oleh karena itu diperlukan spesialis dalam pembuatan bentuk sediaan ini.
- Efek samping lokal dapat dialami pada bentuk sediaan okular (baik untuk agen terapi konsentrasi tinggi ($\leq 5\%$ b/b) atau eksipien yang digunakan dalam formulasi). Biasanya rasa sakit dan iritasi adalah efek samping utama yang dihadapi oleh pasien.

II.1.4. Absorpsi Obat melalui Kornea

Agar dapat diserap secara efektif, obat harus memperlihatkan kelarutan yang berbeda, yaitu bentuk terionisasi dan tidak terionisasi (Jones, 2008).



Gambar 2. Absorpsi obat melalui kornea (Jones, 2008)

Seperti dapat diamati, untuk berpartisi dan berdifusi melintasi lapisan luar kornea yang kaya lipid (epitel) diperlukan konsentrasi yang cukup dari bentuk non-ionisasi. Lapisan dalam kornea (stroma) sebagian besar berair dan karena itu ionisasi obat harus terjadi untuk memungkinkan partisi ke fase ini. Setelah difusi ke antarmuka antara stroma dan lapisan endotel (kaya lipid), terjadi penyerapan bentuk non-ionisasi. Obat yang tidak terionisasi kemudian berdifusi ke antarmuka endotelium/aqueous humor di mana terjadi ionisasi dan disolusi ke dalam aqueous humor (Jones, 2008).

II.2. Keratitis

Penyakit kornea merupakan penyebab utama kebutaan di seluruh dunia, terutama mempengaruhi populasi yang tinggal di daerah pinggiran. Kekeruhan kornea, yang sebagian besar disebabkan oleh infeksi keratitis,

adalah penyebab utama keempat kebutaan secara global (Austin et al., 2017).

Variasi global dalam etiologi keratitis mikroba sebagian besar mencerminkan risiko berbasis pasien seperti demografi populasi, pekerjaan, penggunaan lensa kontak, penyakit mata dan sistemik yang terjadi bersamaan, serta faktor lingkungan seperti lokasi geografis, iklim, dan virulensi organisme penyebab. Secara historis, keratitis mikroba mengacu pada penyebab non-viral dari infeksi kornea yang disebabkan oleh bakteri, jamur, dan/atau protozoa (Ung et al., 2019).

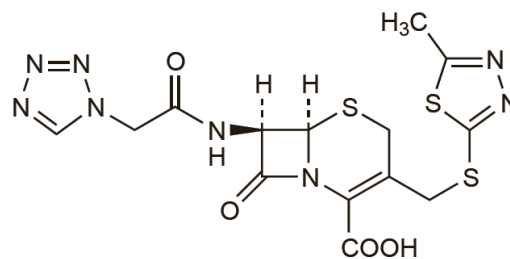
Prevalensi keratitis mikroba telah ditemukan bervariasi sesuai dengan jenis, lokasi geografis, dan faktor penyebab. Perkiraan 1,5 hingga 2 juta kasus ulserasi kornea terjadi setiap tahun di negara-negara berkembang. Di Amerika Serikat, kejadian keratitis mikroba bervariasi dari 11/100.000 orang/tahun hingga 799/100.000 orang/tahun di negara-negara berkembang; dengan demikian, keratitis mikroba adalah masalah kesehatan masyarakat yang signifikan. Keratitis bakteri adalah bentuk paling umum dari keratitis mikroba di daerah beriklim sedang seperti Amerika Serikat yang terdapat 89% hingga 96% dari kasus keratitis mikroba (Ezisi et al., 2018).

Pseudomonas spp. merupakan organisme penyebab utama keratitis bakteri karena telah diidentifikasi sebagai penyebab tunggal paling umum dalam penelitian dari pusat-pusat utama yang berbasis di AS, Inggris, dan

Asia. Terutama, *Pseudomonas aeruginosa* adalah patogen kedua yang paling umum diisolasi dari studi ACSIKS, dan bakteri paling umum yang diisolasi di Filipina, Taiwan, Thailand, dan Singapura (Ung et al., 2019).

Antibiotik topikal tetap menjadi pengobatan lini pertama untuk keratitis bakteri. Pemilihan antibiotik didasarkan atas banyak faktor termasuk cakupan spektrum luas, toksisitas, ketersediaan dan biaya, dan epidemiologi patogen spesifik dan pola resistensi (Austin et al., 2017).

II.3. Cefazoline



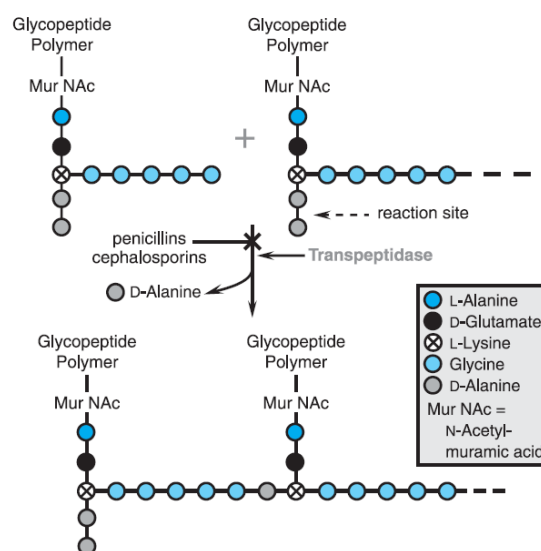
Cefazoline berbentuk serbuk putih, hampir tidak berbau, kristal, atau padatan putih. Mudah larut dalam air, dalam natrium klorida 0,9%, dan dalam larutan glukosa; sangat sedikit larut dalam alkohol; praktis tidak larut dalam kloroform dan eter. pH larutan dalam air yang mengandung setara dengan cefazolin 10% adalah antara 4,0 dan 6,0. Harus disimpan dalam wadah kedap udara (Sweetman, 2009).

Cefazoline adalah antibakteri sefalosporin generasi pertama yang digunakan untuk mengobati infeksi karena organisme yang rentan, termasuk infeksi saluran empedu, endokarditis (stafilokokus), dan peritonitis (terkait dengan dialisis peritoneum rawat jalan terus menerus).

Ini juga digunakan untuk profilaksis infeksi infeksi bedah, termasuk profilaksis endometritis pada operasi caesar (Sweetman, 2009).

Stabilitas cefazolin dalam larutan berair tergantung terutama pada pH dan suhu penyimpanan. Stabilitasnya lebih tinggi dalam larutan pH asam, misalnya pada pH 4,5 dan 5,7 (Kodym et al., 2012). Kondisi alkali menyebabkan kerusakan cefazolin (1,3% tersisa setelah 5 jam). Cefazolin tidak sensitif terhadap kondisi asam atau kondisi oksidatif. Paparan sinar UV jangka panjang juga menyebabkan degradasi cefazolin (Donnelly, 2011).

Mekanisme cefazolin yaitu dengan menghambat langkah terakhir dalam sintesis peptidoglikan. Peptidoglikan adalah komponen heteropolimerik dari dinding sel bakteri yang memberikan stabilitas mekanis yang kaku berdasarkan struktur kisi-kisi yang sangat saling terkait (Gambar 3) (Brunton et al., 2006).



Gambar 3. Mekanisme kerja cefazoline (Brunton et al., 2006)

II.4. Gel *Thermosensitive*

Sistem pembentukan gel *in situ* adalah sistem penghantaran obat yang berada dalam bentuk larutan sebelum pemberian dalam tubuh tetapi setelah diberikan, mengalami gelasi *in situ*, untuk membentuk gel yang dipicu oleh stimulus eksternal dan melepaskan obat dalam kondisi berkelanjutan dan terkontrol (Majeed and Khan, 2019).

Sistem pembentuk gel *in situ* telah menjadi salah satu yang paling menonjol di antara sistem pemberian obat baru karena banyak keuntungan seperti peningkatan kepatuhan pasien dan berkurangnya frekuensi pemberian obat. '*In situ*' adalah kata Latin yang berarti 'pada posisi'. Ada banyak mekanisme pemicu dalam pembentukan gel *in situ* beberapa di antaranya adalah perubahan pH, modifikasi suhu dan pertukaran pelarut. Berbagai rute administrasi sistem gel *in situ* adalah oral, hidung, oftalmik, vagina, injeksi, intraperitoneal, dan rektal (Sarada et al., 2015).

Studi tentang gel termosensitif merupakan yang paling banyak dipelajari dari sistem polimer yang sensitif terhadap lingkungan dalam riset penghantaran obat. Penggunaan biomaterial yang memiliki transisi dari sol-gel dipicu oleh peningkatan suhu adalah cara yang menarik untuk meneliti sistem pembentukan *in situ*. Kisaran suhu kritis ideal untuk sistem tersebut adalah suhu sekitar dan fisiologis, sehingga manipulasi klinis dipermudah dan tidak ada sumber panas eksternal selain dari tubuh yang

diperlukan untuk memicu gelasi. Ada tiga jenis sistem yang diinduksi suhu antara lain tipe sensitif *thermo* negatif, misalnya: Poli (Nisopropylacrylamide), tipe sensitif *thermo* positif, misalnya: asam poliakrilat, dan tipe yang *thermo* reversibel, misalnya: poloxamer (Chavan and Vyas, 2017; Mohanty et al., 2018).

Karakteristik ideal dari polimer untuk gel *in situ*: (Mohanty et al., 2018)

- Polimer harus mampu melekat pada membran mukosa
- Harus kompatibel dan tidak memberikan efek toksik
- Seharusnya memiliki sifat pseudoplastik
- Viskositas polimer harus berkurang dengan peningkatan laju geser
- Memiliki toleransi yang baik dan kejernihan optic
- Ini harus mempengaruhi sifat air mata

Keuntungan dari gel *in situ* antara lain: (Majeed and Khan, 2019)

- Penglihatan yang kurang buram dibandingkan dengan salep.
- Pengurangan drainase nasolakrimal dari obat yang dapat menyebabkan efek samping yang tidak diinginkan karena penyerapan sistemik (efek samping sistemik berkurang).
- Kemungkinan pemberian jumlah yang akurat dan dapat direproduksi, berbeda dengan formulasi yang sudah berbentuk gel dan lebih lagi mempromosikan retensi prekursor.

- Pelepasan obat yang berkelanjutan dan berkepanjangan dan mempertahankan profil plasma yang relatif konstan.
- Berkurangnya frekuensi aplikasi maka meningkatkan kepatuhan dan kenyamanan pasien.
- Umumnya lebih nyaman daripada insersi tidak larut atau larut.
- Peningkatan bioavailabilitas lokal karena peningkatan waktu tinggal prekorneal dan penyerapan.
- Produksinya kurang kompleks dan dengan demikian menurunkan biaya investasi dan pembuatan.

Kekurangan dari gel *in situ* antara lain: (Mohanty et al., 2018; Sarada et al., 2015)

- Lebih rentan terhadap masalah stabilitas karena degradasi bahan kimia
- Menyebabkan degradasi karena masalah penyimpanan
- Bentuk sol obat lebih rentan terhadap degradasi
- Setelah pemberian obat, makan dan minum dibatasi hingga beberapa jam
- Jumlah dan homogenitas pemuatan obat ke dalam gel mungkin terbatas, terutama untuk obat hidrofobik
- Hanya obat dengan kebutuhan dosis kecil yang dapat diberikan
- Kekuatan mekanik yang lebih rendah, dapat menyebabkan disolusi dini atau mengalir keluar dari lokasi lokal yang ditargetkan

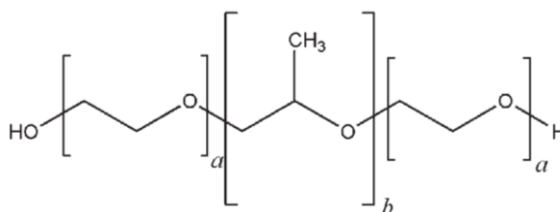
Formulasi penghantaran obat *in situ* yang ideal harus memenuhi persyaratan berikut: (Jain et al., 2016)

- a. Gelasi (transisi fase sol-gel): Sistem harus diberikan dalam bentuk larutan dan bentuk gel dalam kondisi fisiologis atau adanya pemicu gelasi. Dengan kata lain formulasi harus memulai gelasi dengan cepat setelah pemberian untuk menghindari drainase prekorneal.
- b. Pelepasan obat berkelanjutan: Sistem harus mempertahankan pelepasan obat untuk jangka waktu lama untuk menghasilkan bioavailabilitas optimal dengan efek samping minimal.
- c. pH optimal: pH sistem tidak boleh sangat asam/basa, karena dapat menyebabkan iritasi atau kerusakan jaringan.
- d. Kejernihan: Dalam kasus aplikasi *in situ* pada okular, formulasi harus jernih, transparan dan tidak berwarna.
- e. Sifat reologi: Prasyarat utama dari sistem pembentuk gel *in situ* adalah viskositas dan kekuatan gel. Formulasi harus memiliki viskositas yang optimal, memungkinkan pemberian yang mudah dan menjalani transisi sol-gel yang cepat. Selain itu, gel yang terbentuk harus menjaga integritasnya tanpa larut atau terkikis selama periode waktu yang lama. Sistem gel *in situ* umumnya menunjukkan karakteristik aliran pseudoplastik.
- f. Sterilitas: Harus steril untuk mencegah kemungkinan kerusakan jaringan di lokasi aplikasi karena mikroba.

- g. Stabilitas: Formulasi harus stabil dan tidak boleh terdegradasi atau memburuk pada penyimpanan selama masa simpannya.
- h. Kandungan obat: Sistem harus mengandung jumlah bahan aktif yang diperlukan tanpa degradasi kimia atau interaksi dengan polimer atau eksipien lain dengan cara yang tidak diinginkan.
- i. Toleransi okular: Polimer harus biokompatibel dan ditoleransi dengan baik dengan jaringan okular. Seharusnya tidak menghasilkan kerusakan pada jaringan dalam bentuk iritasi, kemerahan, pembengkakan atau efek samping yang tidak diinginkan dll.
- j. Reprodusibilitas: Sistem harus menunjukkan sifat yang sama pada produks berulang dan i skala besar. Idealnya, sistem pembentuk gel *in situ* harus berupa cairan yang mengalir bebas untuk memungkinkan pemberian yang dapat direproduksi.
- k. Isotonisitas: Formulasi harus isotonis untuk mencegah kerusakan jaringan atau iritasi mata.
- l. Daya rekat: Polimer harus mampu menempel pada permukaan prekorneal mata.

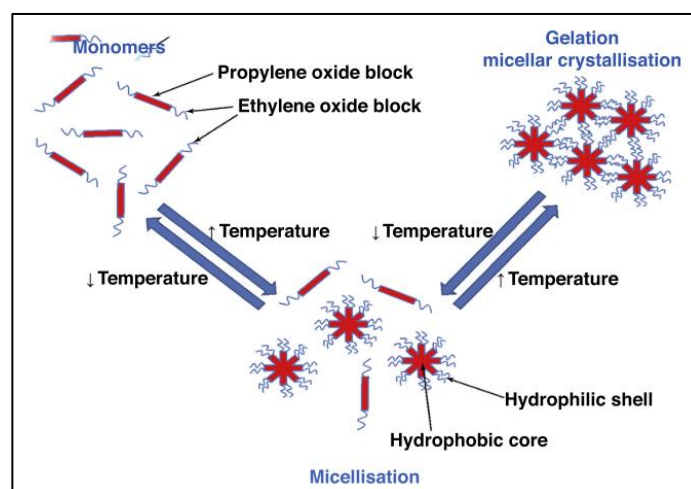
II.5. Uraian Bahan

II.5.1. Poloxamer



Poloxamer umumnya berbentuk butiran putih, lilin, mengalir bebas, atau sebagai padatan cor. Bersifat praktis tidak berbau dan hambar. Poloxamer adalah bahan yang stabil. Larutan berair stabil dengan adanya asam, alkali, dan ion logam. Namun, larutan berair mendukung pertumbuhan jamur. Serbuk harus disimpan dalam wadah tertutup di tempat yang sejuk dan kering (Rowe et al., 2009).

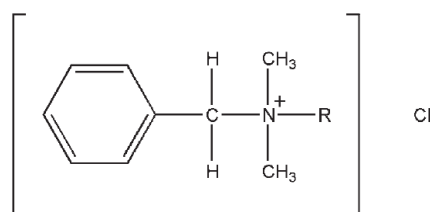
Poloxamer adalah kopolimer tri-blok yang larut dalam air yang terdiri dari dua inti polietilena oksida (PEO) dan polipropilena oksida (PPO) dalam konfigurasi ABA. Polipropilena oksida adalah bagian tengah hidrofobik yang dikelilingi di kedua sisi oleh polietilena oksida hidrofilik. Poloxamer memiliki properti pengaturan termal yang baik dan peningkatan waktu tinggal obat, dapat memberikan gel transparan dan tidak berwarna. Larutan berair pekat dari Poloxamer membentuk gel termoreversibel (Majeed and Khan, 2019).



Gambar 4. Mekanisme kerja Poloxamer (Soliman et al., 2019)

Molekul-molekul poloxamer berasosiasi dengan diri sendiri dan membentuk misel pada konsentrasi tertentu yang dikenal sebagai konsentrasi misel kritis (CMC). Selama pembentukan misel, PPO berinteraksi bersama melalui ikatan van der Waals untuk membentuk inti misel hidrofobik, sedangkan PEO menempati kulit misel, berinteraksi dengan molekul air melalui ikatan hidrogen. Ketika suhu meningkat, terjadi interaksi yang menguntungkan antara PPO seperti desolvasi polimer, sehingga meningkatkan pembentukan misel pada konsentrasi polimer yang lebih rendah. Setelah pemanasan lebih lanjut dari larutan misel, agregat misel Poloxamer pada suhu tertentu dan fluiditas sistem menurun secara tiba-tiba, yang mengarah pada pembentukan gel. Proses ini reversibel karena pendinginan mengubah gel kembali ke keadaan sol aslinya (Gambar 4) (Soliman et al., 2019).

II.5.2. Benzalkonium Klorida



Benzalkonium klorida adalah senyawa amonium kuartener yang digunakan dalam formulasi farmasi sebagai pengawet antimikroba. Benzalkonium klorida berbentuk bubuk amorf putih atau kekuningan-putih, gel tebal, atau serpihan agar-agar. Bersifat higroskopis, bersabun saat disentuh, dan memiliki bau aromatik ringan dan rasa yang sangat pahit.

Larutan Benzalkonium klorida aktif terhadap berbagai bakteri, ragi, dan jamur. Aktivitas penghambatan meningkat dengan pH, meskipun aktivitas antimikroba terjadi pada pH 4-10 (Rowe et al., 2009).

Benzalkonium klorida bersifat higroskopis dan dapat dipengaruhi oleh cahaya, udara, dan logam. Larutan stabil pada kisaran pH dan suhu yang luas dan dapat disterilkan dengan autoklaf tanpa kehilangan efektivitas. Larutan dapat disimpan untuk waktu yang lama pada suhu kamar. Larutan encer yang disimpan dalam wadah polivinil klorida atau busa poliuretan dapat kehilangan aktivitas antimikroba. Serbuk harus disimpan dalam wadah kedap udara, terlindung dari cahaya dan kontak dengan logam, di tempat yang sejuk dan kering (Rowe et al., 2009).

II.5.3. Air Deionisasi

Air banyak digunakan sebagai bahan baku, bahan dan pelarut dalam pengolahan, formulasi dan pembuatan produk farmasi, bahan aktif farmasi (API) dan zat antara, serta reagen analitis. Air adalah cairan yang jernih, tidak berwarna, tidak berbau, dan tidak berasa. Air secara kimiawi stabil di semua keadaan fisik (es, cairan, dan uap). Air adalah dasar bagi banyak bentuk kehidupan biologis, dan keamanannya dalam formulasi farmasi tidak perlu dipertanyakan asalkan memenuhi standar kualitas untuk potensi dan kandungan mikroba (Rowe et al., 2009).

US Pharmacopeia (USP) berisi spesifikasi untuk beberapa tingkatan air yang digunakan dalam preparasi produk obat. Dua kelas yang paling

sering digunakan di pabrik farmasi adalah *Purified Water* USP dan *Water for Injection* (WFI). Sesuai namanya, WFI digunakan untuk preparasi obat-obatan yang dapat disuntikkan, sedangkan *Purified Water* USP dapat digunakan dalam pembuatan tablet, kapsul, krim, lotion, dll. Jenis air ini disebut 'kompendial' karena kualitasnya. ditentukan dalam standar resmi yang diakui secara nasional seperti USP. Selain itu, banyak perusahaan menggunakan berbagai sistem air non-kompendial yang dirancang untuk kebutuhan spesifik. Air kompendial biasanya sangat mahal, tidak hanya karena langkah-langkah perawatan yang diperlukan, tetapi juga karena validasi yang luas dan persyaratan pengujian. Oleh karena itu penggunaannya hanya dibatasi pada proses di mana air tersebut menjadi bahan dari produk farmasi, bersentuhan langsung dengan produk tersebut, atau digunakan untuk pembilasan akhir peralatan dari suatu prosedur. Untuk sebagian besar aplikasi lain, berbagai tingkatan air non-kompendial (dapat diminum, dilunakkan, deionisasi, dll.) dapat digunakan tanpa bertentangan dengan peraturan (Swarbick, 2007).