

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI GEL MATA IN SITU  
TERMOSENSITIF DARI MIKROPARTIKEL  
SIPROFLOKSASIN MENGGUNAKAN POLIMER PLURONIK**

**FORMULATION AND CHARACTERIZATION OF  
THERMOSENSITIVE IN SITU EYE GEL CYPROFLOXACIN  
MICROPARTICLES USING PLURONIC POLYMER**

**IKBAL**

**N012201007**



**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI GEL MATA IN SITU  
TERMOSENSITIF DARI MIKROPARTIKEL  
SIPROFLOKSASIN MENGGUNAKAN POLIMER PLURONIK**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program studi

Farmasi

Disusun dan diajukan oleh

**IKBAL**

kepada

**PROGRAM STUDI MEGISTER ILMU FARMASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2023**

**LEMBAR PENGESAHAN**  
**FORMULASI DAN KARAKTERISASI GEL MATA IN SITU**  
**TERMOSENSITIF DARI MIKROPARTIKEL**  
**SIPROFLOKSASIN MENGGUNAKAN POLIMER PLURONIK**

Disusun dan diajukan oleh

**IKBAL**

**NIM N012201007**

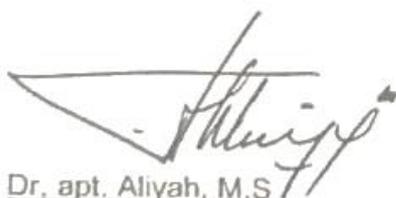
telah dipertahankan di hadapan panitia ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Magister Farmasi Sains dan Teknologi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin

pada tanggal

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama



Dr. apt. Aliyah, M.S  
NIP. 195707041986032001

Ketua program Studi Magister Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi



apt. Muh. Aswad, S.Si., M.Si., Ph.D  
NIP. 198001101 20031 2 1004

Pembimbing Pendamping



apt. A. Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D.  
NIP. 198902052012121002

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. apt. rer. nat. Marianti Manggau  
NIP. 196703191992032002

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : IKBAL  
NIM : N012201007  
Program studi : Farmasi  
Jenjang : S2

Menyatakan dengan ini sebenarnya bahwa Tesis dengan judul "Formulasi dan Karakterisasi Gel Mata In Situ Termosensitif dari Mikropartikel Siprofloksasin Menggunakan Polimer Pluronik" adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari Tesis 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, 2023

Yang menyatakan

  
REPUBLIK INDONESIA  
10000  
METERAI  
TEMPEL  
D9326AKX312806231

IKBAL

## PRAKATA

Puji dan syukur kepada Allah *swt*, karena berkat dan rahmat\_Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini sebagai salah satu syarat memperoleh gelar magister pada Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin. Shalawat dan taslim penulis sampaikan kepada Rasulullah Muhamad *saw*. Dalam penyusunan tesis ini begitu banyak kendala yang penulis alami, sehingga dengan adanya bantuan dan dukungan dari berbagai pihak, akhirnya penulis mampu merampungkan tesis ini. Oleh karena itu, penulis menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. apt. Aliyah, M.S dan apt. A. Dian Permana, S.Si.,M.Si.,P.hD selaku pembimbing yang telah banyak memberikan arahan, masukan, dan bimbingan kepada penulis dalam penyusunan tesis ini.
2. Prof. apt. Subehan, M.Pharm, Sc.,Ph.D, Prof. Dr. apt., Sartini. M.Si, dan Prof. Dr. apt. Natsir Djide, M.Si selaku tim Komisi Penguji yang telah memberikan kritikan dan saran yang sangat membantu dalam penyusunan tesis ini.
3. Dekan, Wakil Dekan, Kaprodi S-2, Bapak-Ibu dosen, serta seluruh staf karyawan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah mendidik, memberikan sarana dan prasarana.

4. Ketua yayasan Al-Marisah Madani, Bapak Sahibuddin A Gani dan Ibu Aisyah Fatmawaty yang telah banyak membantu penulis baik dari segi materi maupun non materi.
5. Kedua orang tua penulis yang tercinta Ayahanda Muh. Saleh Baba, Ibu Saharia Gassing, beserta saudara-saudari penulis yang telah banyak mendoakan, memotivasi, dan selalu memberikan semangat kepada penulis.
6. Laboran Fakultas Farmasi UNHAS, khususnya kepada ibu Sumiati, S.Si selaku laboran laboratorium farmasetika, atas segala bantuan dalam pelaksanaan penelitian tesis ini.
7. Rekan-rekan mahasiswa/i pascasarjana angkatan 2020 yang selalu memberikan semangat, dan motivasi.
8. Semua pihak yang terlibat secara langsung maupun tidak langsung dalam penyusunan tesis ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, karena kesempurnaan hanya milik Allah swt. Oleh karena itu, kritik dan saran yang bersifat membangun sangat diharapkan untuk menciptakan karya yang lebih bermutu dan dapat memberi manfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan, khususnya dalam bidang farmasi, *Aamiin.*

Makassar, September 2023

## ABSTRAK

**IKBAL.** “*Formulasi dan Karakterisasi Gel Mata In Situ Termosensitif dari Mikropartikel Siprofloksasin Menggunakan Polimer Pluronic*” (dibimbing oleh Aliyah dan Andi Dian Permana).

Infeksi keratitis merupakan penyakit mata yang disebabkan oleh virus, jamur, parasit dan bakteri. Keratitis bakteri disebabkan oleh *Pseudomonas aeruginosa*, infeksi tersebut dapat diobati dengan antibiotik golongan kuinolon yaitu siprofloksasin. sistem penghantaran obat ke mata dalam bentuk tetes mata memiliki mekanisme kerja secara sistemik. Oleh karena itu, siprofloksasin dibuat dalam sistem penghantaran mikropartikel gel in situ termosensitif yang dapat melepaskan obat pada waktu tertentu dan bagian mata yang hanya terinfeksi bakteri. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pluronic terhadap karakteristik fisikokimia dan profil pelepasan mikropartikel siprofloksasin secara in vitro. Metode penelitian dilakukan emulsifikasi penguapan pelarut pada pembuatan mikropartikel siprofloksasin responsif berbasis polimer polikoprolakton (PCL). Konsentrasi PCL divariasikan untuk mendapatkan formula yang optimum. Konsentrasi yang digunakan yaitu formula MP1 (1:1), MP2 (1:2), MP3 (1:3), MP4 (1:4) dan MP5 (1:5). Hasil penelitian menunjukkan bahwa formula yang memenuhi persyaratan mikropartikel adalah F4 yang memiliki ukuran mikropartikel  $8,76 \pm 4,29 \mu\text{m}$  dengan efisiensi penjerapan  $83,14 \pm 0,23 \%$ , sehingga formula tersebut dibuat dalam bentuk gel *in situ thermosensitive* menggunakan kombinasi polimer F127 dan F68 dengan konsentrasi Formula F1 (15:5), F2 (5:15), F3 (16:4) dan F4 (4:16), dari keempat formula diperoleh hasil suhu gelasi berkisar 35-70°C, pH 4-7,3. Viskositas suhu 4°C (60-93 cPs), suhu 25 °C (233-633 cP), dan suhu 37 °C (9.333,00-26.333,00 cPs). Permeasi secara *ex vivo* setelah 8 jam diperoleh formula F1  $0,45 \pm 0,00 \text{ mg}$ , F2  $0,87 \pm 0,00 \text{ mg}$ , F3  $0,91 \pm 0,00 \text{ mg}$ , dan F4  $0,96 \pm 0,01 \text{ mg}$ , dengan retensi setelah 8 jam diperoleh F1  $3,69 \pm 0,32 \text{ mg}$ , F2  $4,19 \pm 0,12 \text{ mg}$ , F3  $10,02 \pm 0,49 \text{ mg}$  dan F4  $2,25 \pm 0,07 \text{ mg}$ . Pada pengujian statistik dengan perbandingan polimer menunjukkan nilai yang signifikan ( $p > 0,05$ ) terhadap semua formula. Penelitian ini dapat disimpulkan bahwa formula terbaik adalah formula F3 yang memiliki suhu gelasi yang sesuai dengan suhu fisiologis mata yang berkisar antara 33-37°C dan mampu mengontrol pelepasan gel in situ dari mikropartikel siprofloksasin setelah 8 jam yang dilakukan secara in vitro.

**Kata Kunci :** Gel *in situ*, Mikropartikel, Siprofloksasin.

## ABSTRACT

**IKBAL.** *“Formulation and Characterization of Thermosensitive In Situ Eye Gel Ciprofloxacin Microparticles Using Pluronic Polymers”* (Supervised by Aliyah and Andi Dian Permana).

Keratitis infection is an eye disease caused by viruses, fungi, parasites and bacteria. Bacterial keratitis mainly caused by *Pseudomonas* can be treated with quinolones such as ciprofloxacin. The drug delivery system to the eye in the form of eye drops has a systemic mechanism of action. Therefore, ciprofloxacin was prepared in a thermosensitive in situ gel microparticle delivery system which can release the drug at a certain time and the part of the eye that is only infected with bacteria. The purpose of this study was to determine the effect of pluronics on the physicochemical characteristics and release profile of ciprofloxacin microparticles in vitro. PCL responsive ciprofloxacin microparticles was manufactured by solvent emulsification evaporation method. The PCL concentration was varied to obtain the optimum formula. The concentrations used were the formulas MP1 (1:1), MP2 (1:2), MP3 (1:3), MP4 (1:4) and MP5 (1:5). The results showed that the formula that met the requirements for microparticles was F4 which had a microparticle size of  $8.76 \pm 4.29 \mu\text{m}$  with an entrapment efficiency of  $83.14 \pm 0.23\%$ , so that the formula was made in the form of a thermosensitive in situ gel using a combination of polymer F127 and F68 with concentrations of Formulas F1 (15:5), F2 (5:15), F3 (16:4) and F4 (4:16), from the four formulas the results of gelation temperatures ranged from 35-70°C, pH 4-7.3. Viscosity temperature 4°C (60-93 cPs), temperature 25°C (233-633 cPs), and temperature 37°C (9.33-26.33 cPs). Ex vivo permeation after 8 hours obtained F1  $0.45 \pm 0.00 \text{ mg}$ , F2  $0.87 \pm 0.00 \text{ mg}$ , F3  $0.91 \pm 0.00 \text{ mg}$ , and F4  $0.96 \pm 0.01 \text{ mg}$ , with retention after 8 hours, F1  $3.69 \pm 0.32 \text{ mg}$ , F2  $4.19 \pm 0.12 \text{ mg}$ , F3  $10.02 \pm 0.49 \text{ mg}$  and F4  $2.25 \pm 0.07 \text{ mg}$ . The statistical tests with a comparison of polymers, it showed a significant value ( $p > 0.05$ ) for all formulas. From all these findings, it can be concluded that F3 the best formula gel in situ thermosensitif which has a gelation temperature that corresponds to the physiological temperature of the eye which ranges from 33-37°C and is able to control in situ gel release from ciprofloxacin microparticles after 8 hours which was carried out in vitro.

**Keywords:** Ciprofloxasine, Microparticles, Gel in situ

## DAFTAR ISI

PRAKATA	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar belakang	1
B. Rumusan masalah	5
C. Tujuan penelitian	6
D. Manfaat penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
A. Mata	7
B. Mikropartikel	14
C. Gel Termosensitif	16
D. Siprofloksasin	21
E. Uraian bahan	22
F. Kerangka Teori	28
G. Kerangka Konsep	29
H. Hipotesis	30
BAB III METODE KERJA	31
A. Rancangan penelitian	31
B. Tempat penelitian	31
C. Alat dan bahan	31
D. Metode kerja	32

E. Analisis statistika	38
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	39
A. Formulasi mikropartikel	39
B. Evaluasi karakteristik mikropartikel siprofloksasin	40
C. Formulasi gel <i>in situ</i> termosensitif	45
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	58
A. Kesimpulan	58
B. Saran	59
DAFTAR PUSTAKA	60
LAMPIRAN	68

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel</b>	<b>Halaman</b>
1. Formula mikropartikel siprofloksasin	32
2. Formula gel <i>in situ</i> termosensitif mikropartikel siprofloksasin	36
3. Ukuran mikropartikel siprofloksasin	41
4. Efisiensi penyerapan dan <i>drug loading</i>	43
5. Hasil uji viskositas gel <i>in situ</i> termosensitif	52

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar</b>	<b>Halaman</b>
1. Anatomi mata	7
2. Absorpsi obat melalui kornea	11
3. Gambaran sistem mikropartikel	15
4. Struktur siprofloksasin	21
5. Struktur PCL	23
6. Struktur pluronik	24
7. Mekanisme kerja pluronik	24
8. Struktur benzalkonium klorida	26
9. Struktur polivinil alkohol	26
10. Mikropartikel siprofloksasin	40
11. Diagram ukuran mikropartikel siprofloksasin	41
12. (a) Efisiensi penjerapan, (b) <i>drug loading</i> mikropartikel CPX	44
13. Bentuk dan morfologi mikropartikel CPX	46
14. Sediaan gel <i>in situ thermosensitive</i>	47
15. Diagram suhu gelasi	48
16. Diagram evaluasi pH	51
17. Diagram Uji viskositas	52
18. Grafik uji permeasi	54
19. Diagram uji retensi	56
20. Panjang gelombang maksimum MP CPX	69
21. Kurva baku MP CPX dalam metanol	69

22. (a) Proses pembuatan MP, (b) Penguapan pelarut MP CPX, (c) Hasil MP CPX setelah proses sentrifus, (d) MP CPX setelah pengeringan	92
23. (a) Proses pembuatan gel thermosensitive, (b) pengujian pH, (c) Pengujian viskositas	92
24. (a) Proses suhu gelasi, (b) Sebelum gelasi, (c) Setelah gelasi	92
25. (a) Kornea babi, (b) Aparatus difusi sel Franz, (c) Spektrofotometri	93

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Skema kerja penelitian	68
2. Panjang gelombang maksimum dan kurva baku MP CPX	69
3. Perhitungan efisiensi penjerapan dan <i>drug loading</i>	70
4. Perhitungan permeasi dan Retensi	79
5. Data analisis statistika	80
6. Dokumentasi penelitian	92

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar belakang**

Penyakit keratitis merupakan infeksi mata yang disebabkan oleh virus, jamur, parasit dan bakteri (Ubani-Ukoma *et al.*, 2019). Infeksi mata dapat ditandai dengan peradangan pada kornea, mata nyeri, mata merah, berair, dan peka terhadap cahaya (Aklilu *et al.*, 2018). 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 mengalami ulserasi kornea setiap tahun dinegara-negara berkembang, sebanyak 40% pada usia anak-anak dan 20% dari kebutaan kornea dewasa disebabkan oleh keratitis bakteri (Elsahn *et al.*, 2020). Keratitis bakteri merupakan tipe infeksi yang sering terjadi, salah satu bakteri penyebab utama pada infeksi ini adalah *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) (Ubani-Ukoma *et al.*, 2019). Pada mata yang infeksi dapat diobati dengan berbagai cara salah satu pengobatan yang dapat dilakukan adalah penggunaan antibiotik (Austin *et al.* 2017).

Siprofloksasin menjadi antibiotik pilihan utama pada infeksi mata akibat *P. aeruginosa* (Insani *et al.*, 2017). Siprofloksasin merupakan antibiotik golongan kuinolon yang bekerja dengan cara menghambat kerja dari enzim topoisomer II dan IV. Obat ini membentuk ikatan kompleks

dengan enzim-enzim tersebut dan DNA bakteri (Wu *et al.*, 2019).

Siprofloksasin tersedia dalam bentuk tetes mata (Insani *et al.*, 2017). Tetes mata merupakan jenis sediaan yang paling sering diaplikasikan secara topikal pada permukaan mata untuk mengobati infeksi mata bagian luar. Sistem penghantaran obat tetes mata memiliki keuntungan, yaitu salah satunya tidak menyebabkan masalah pada penglihatan. Namun, adanya mekanisme proteksi dari mata menyebabkan bioavailabilitas yang buruk dari obat tersebut. Masalah bioavailabilitas dapat di atasi dengan penambahan zat aktif yang berlebih pada formula. Namun upaya ini berpotensi berbahaya jika larutan obat dari mata terserap secara sistemis. Cara lain untuk memperpanjang waktu tinggal obat dan meningkatkan bioavailabilitas sediaan optalmik adalah pengembangan sediaan optalmik dalam bentuk salep, suspensi, dan gel (Jain, *et al.*, 2016). Akan tetapi, sistem penghantaran obat dalam bentuk salep, suspensi dan gel belum dipergunakan secara luas karena beberapa kekurangan seperti penglihatan kabur, pembentukan lapisan air mata, kehilangan dosis obat karena berkedip, dan meningkatnya sekresi air mata (Güven *et al.*, 2019). Mengingat kekurangan tersebut, waktu kontak dari sediaan secara optalmik yang diaplikasikan sangat rendah dan kurang dari 5% yang dapat masuk ke dalam jaringan intraokular (Wu *et al.*, 2019).

Sediaan optalmik konvensional dapat diperbaiki sistem penghantarannya berdasarkan konsep pembentukan gel *in situ* termosensitif. Bentuk sediaan gel *in situ* termosensitif merupakan solusi

untuk meningkatkan waktu kontak obat dengan kornea (Gupta *et al.*, 2018). Sistem penghantaran obat gel *in situ* termosensitif optalmik terdiri atas sistem transisi fase yang diberikan dalam bentuk cair, kemudian berubah menjadi fase gel. Larutan tetes mata yang diberikan pada kornea akan membentuk gel karena respons dari beberapa rangsangan dari polimer (Gupta *et al.*, 2018). Beberapa penelitian telah menunjukkan kesuksesan sistem ini dalam menghantarkan obat ke mata. (Morsi *et al.*, 2016), telah memformulasi keterolak dalam sistem nanodispersi yang dikombinasikan dengan sistem gel *in situ* termosensitif, dan hasilnya mampu mengontrol pelepasan keterolak serta meningkatkan bioavailabilitas pada hewan coba kelinci. Penelitian lain yang dilakukan oleh Permana *et al.*, (2021) memperlihatkan bahwa nanokristal itrakonazol yang diformulasikan ke dalam sistem gel *in situ* termosensitif mampu meningkatkan profil kinetika optalmik dan aktivitas antimikroba jika dibandingkan dengan bentuk sediaan konvensional tetes mata.

Salah satu polimer yang dapat digunakan pada sistem pembentukan gel *in situ* termosensitif adalah poloxamer, secara komersial disebut sebagai Pluronik<sup>®</sup> (Jain *et al.*, 2016). Pluronik memiliki sifat pengaturan termal yang baik dan peningkatan waktu tinggal obat, dapat memberikan gel transparan dan tidak berwarna, serta membentuk gel *thermoreversibel* (Majeed and Khan, 2019). Al Khateb *et al.*, (2016) telah memformulasi gel *in situ* menggunakan pluronik F127 tunggal, hasilnya menunjukkan gel memiliki suhu gelasi  $27,2 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$ . Suhu ini lebih rendah dibandingkan suhu

fisiologis mata, yaitu 33-35°C. Suhu gelas dari pluronik F127 dapat ditingkatkan dengan mengkombinasi pluronik F127 dengan jenis pluronik lainnya. Fathalla *et al.* (2017) telah melakukan kombinasi pluronik F127 dengan F68, dan hasilnya menunjukkan suhu gelas yang lebih tinggi dibandingkan pluronik F127 tunggal.

Dalam sistem penghantaran ke area infeksi, saat ini telah dikembangkan sistem penghantaran yang dapat merespon adanya infeksi tanpa mempengaruhi area yang tidak terinfeksi (Permana *et al.*, 2020). Sistem ini dapat dikembangkan dalam formulasi mikropartikel menggunakan polimer yang hanya melepaskan zat aktif dengan adanya respons enzimatis dari bakteri yang menginfeksi. Persyaratan ukuran mikropartikel partikel pada mata yaitu < 10 µm, ukuran tersebut dapat memungkinkan memberikan kenyamanan pada saat pemberian obat di mata (Tekade, 2019). Polikoprolakton (PCL) merupakan polimer biodegradabel dan biokompatibel yang sering digunakan dalam formulasi mikropartikel. Polimer ini dapat digunakan pada berbagai macam obat untuk rute seperti oral, topikal, dan injeksi, (Nadal *et al.*, 2019). Selain itu, PCL dapat digunakan dalam sistem penghantaran bakteri karena dapat dihidrolisis oleh enzim lipase pada bakteri (Gao *et al.*, 2011). Penelitian yang dilakukan oleh Permana *et al.*, (2021), memperlihatkan bahwa formulasi nanopartikel perak ke dalam sistem mikropartikel PCL mampu mengontrol pelepasan zat aktif dan hanya melepaskan zat aktif pada kondisi yang terinfeksi saja.

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka telah dilakukan penelitian formulasi siprofloksasin dalam bentuk mikropartikel responsif yang disalut dengan polimer PCL. Setelah dilakukan evaluasi, formula yang memenuhi persyaratan dan karakteristik terbaik selanjutnya diformulasi menjadi gel *in situ* termosensitif menggunakan kombinasi pluronik F127 dan F68. Gel *in situ* termosensitif yang diperoleh dievaluasi secara fisik dan diuji secara *ex vivo* pada model infeksi kornea pada mata babi.

### **B. Rumusan masalah**

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi polikoprolakton terhadap karakteristik fisikokimia mikropartikel siprofloksasin.
2. Formula mikropartikel siprofloksasin mana yang memiliki karakteristik yang terbaik.
3. Bagaimana pengaruh pluronik terhadap karakteristik fisikokimia gel *in situ* termosensitif dan profil pelepasan mikropartikel siprofloksasin secara *in vitro*
4. Formula gel *in situ* termosensitif mana yang memiliki karakteristik dan stabilitas yang baik secara *ex vivo*.

### **C. Tujuan penelitian**

1. Menentukan pengaruh polikoprolakton terhadap karakteristik fisikokimia dan profil pelepasan mikropartikel siprofloksasin secara *in vitro*.
2. Menentukan mikropartikel siprofloksasin yang terbaik.
3. Menentukan pengaruh pluronik terhadap karakteristik fisikokimia dan stabilitas gel *in situ* termosensitif mikropartikel siprofloksasin.
4. Menentukan gel *in situ* termosensitif yang memiliki karakteristik dan stabilitas yang baik secara *ex vivo*.

### **D. Manfaat penelitian**

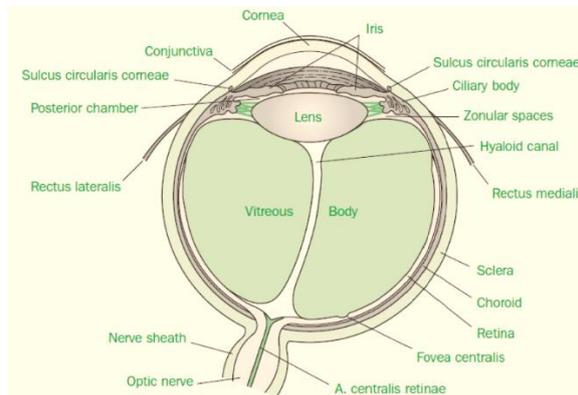
Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi serta landasan yang kuat dalam pengembangan ilmu pengetahuan di bidang kesehatan, khususnya dalam bidang farmasi tentang pengobatan infeksi mata yang lebih efektif dan efisien.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Mata

Secara umum, mata terdiri atas beberapa bagian utama, antara lain, (Jones, 2008):



**Gambar 1.** Anatomi mata (Jones, 2008)

##### a. Konjungtiva

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

##### b. Kornea

Kornea terdiri atas 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 mata dikendalikan oleh kornea melalui rute paraselular. Hal ini bertujuan agar dapat diserap secara efektif, zat-zat terapeutik harus memperlihatkan kelarutan antara fase lipid dan fase air serta memiliki berat molekul yang rendah. Kornea adalah non-vaskular dan bermuatan negatif (Jones, 2008).

### **c. Cairan lakrimal**

Cairan lakrimal dikeluarkan dari kelenjar dan terletak di permukaan mata. pH cairan lakrimal adalah 7,4 dan cairan ini memiliki kapasitas bufer 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  $\mu$ L/menit dan frekuensi berkedip pada manusia adalah sekitar 15 - 20 kali per menit. Fungsi-fungsi fisiologis ini bertindak untuk menghilangkan agen terapeutik dari permukaan mata. Volume normal cairan mata manusia berkisar antara 7 hingga 8  $\mu$ L. Mata yang tidak berkedip dapat menampung maksimum sekitar 30  $\mu$ L cairan, tetapi, ketika berkedip, hanya dapat mempertahankan sekitar 10  $\mu$ L (Allen and Ansel, 2014).

## **1. Karakteristik sediaan optalmik (Troy, 2005)**

### **a. Kejernihan**

Larutan optalmik 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 penambah viskositas untuk mengentalkan lapisan air mata dan meningkatkan waktu kontak kornea serta mengurangi laju drainase air mata.

## 2. Keuntungan dan kekurangan sediaan optalmik (Jones, 2008)

### a. Keuntungan

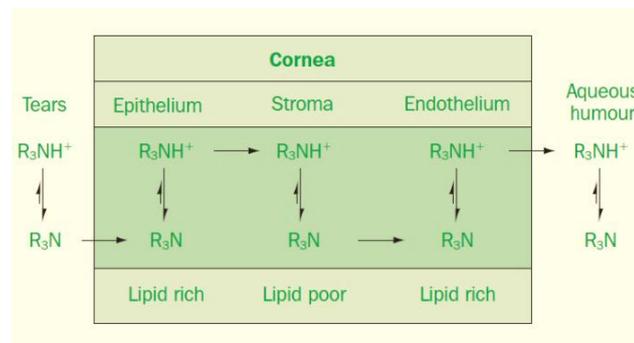
- Pengaplikasian obat terapeutik langsung ke tempat kerja, sehingga bioavailabilitas agen terapeutik lebih tinggi daripada yang dapat dicapai setelah pemberian oral.
- Pemberian obat terapeutik secara lokal dapat meminimalkan efek samping.
- Setelah pelatihan, pasien bisa melakukan *self-medication*.

### b. Kekurangan

- 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.

### 3. 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, 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).

### 4. Keratitis dan Bakteri *Pseudomonas aureuginosa*

Penyakit kornea merupakan penyebab utama kebutaan di seluruh dunia, terutama mempengaruhi populasi yang tinggal di daerah pinggiran. Kegeruhan 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 sistemis 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 (Lace *et al.*, 2020)

*Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) merupakan organisme yang sangat mudah beradaptasi dan dapat memakai 80 gugus organik yang berbeda untuk pertumbuhannya dan amonia sebagai sumber nitrogen. Morfologi dari bakteri ini berbentuk batang Gram negatif, berukuran 0,5 - 1,0 x 3,0 - 4,0  $\mu\text{m}$ . Umumnya mempunyai flagel polar, tetapi kadang-

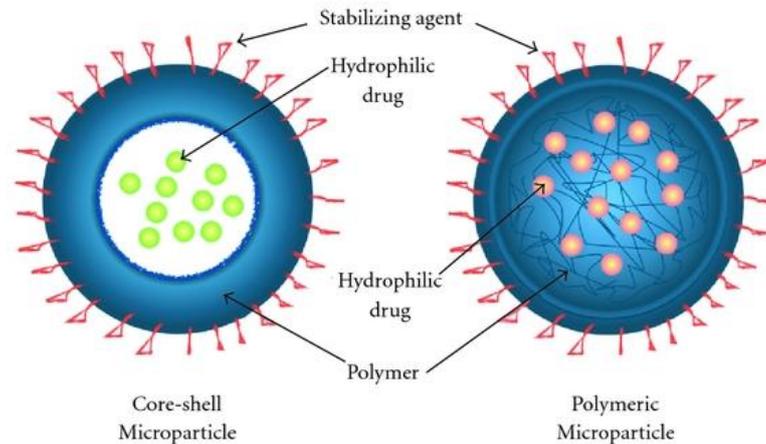
kadang 2-3 flagel. Bila tumbuh pada perbenihan tanpa sukrosa terdapat lapisan lendir polisakarida ekstraseluler. Suhu pertumbuhan optimum adalah 35°C, tetapi dapat juga tumbuh pada suhu 42°C. *P. aeruginosa* salah satu spesies bakteri yang dapat menghasilkan piosinin (suatu pigmen yang larut dalam kloroform) dan fluoresen (suatu pigmen yang larut dalam air). Beberapa strain menghasilkan pigmen merah. *P. aeruginosa* lebih resistan terhadap desinfektan daripada bakteri lain. Bakteri ini menyenangi hidup dalam suasana lembap seperti pada peralatan pernapasan, air dingin, lantai, kamar mandi, tempat air, dan sebagainya. Infeksi *P. aeruginosa* terjadi pada orang yang mempunyai ketahanan tubuh yang rendah (Dharmayanti and Sukrama, 2019).

Menurut Ung *et al.*, (2019), bakteri *P. aureuginosa* 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. Selain itu, bakteri *P. aureuginosa* sering diisolasi dari penderita neoplastik, luka dan luka bakar yang berat. Bakteri ini juga dapat menyebabkan infeksi pada saluran pernapasan bagian bawah, saluran kemih dan lain-lain . *P. aureuginosa* 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).

## **B. Mikropartikel**

Mikropartikel adalah sediaan dengan ukuran partikel antara 1 - 1000  $\mu\text{m}$ . Mikropartikel umumnya diberikan melalui intraperitoneal, intramuskular, subkutan atau langsung ke organ target. Mikropartikel merupakan sistem penghantaran yang dapat digunakan untuk lepas lambat. Obat dilepaskan secara perlahan melalui mekanisme erosi dan difusi partikel. Kecepatan pelepasan dapat ditingkatkan dengan menurunkan berat molekul polimer, ukuran partikel dan mengontrol polimer alam (Parida *et al.*, 2013). Mikropartikel diklasifikasikan menjadi dua, yaitu mikrokapsul dan mikrosfer. Mikrokapsul adalah sistem reservoir mikroemetik. Pada mikrokapsul obat terpusat dalam kulit polimer dengan ketebalan tertentu dan pelepasannya dikontrol melalui proses disolusi, difusi atau keduanya. Mikrokapsul dengan dinding tebal umumnya melepas obat dengan mengikuti orde nol. Mikrosfer terbentuk padat dan hampir terbentuk sistem matriks mikrometik sferis (Parida *et al.*, 2013). Selain itu, menurut Muhaimin (2013), mikrosfer adalah mikropartikel sferis sedangkan mikropartikel dideskripsikan sebagai sediaan yang terdiri atas campuran homogen dari polimer dan zat aktif.



**Gambar 3.** Gambaran sistem mikropartikel (Sumber : (Vilos and Velasquez, 2012))

Mikropartikel obat secara umum harus mengandung obat dengan jumlah yang cukup di dalam matriks pada tiap butir partikel, sehingga memerlukan ukuran yang relatif lebih besar dibanding mikropartikel non farmasetik (Bale *et al.*, 2016). Selama pembentukan mikropartikel, obat akan terdispersi/terlarut dalam droplet pelarut yang kemudian disalut oleh larutan polimer (fase eksternal). Penambahan surfaktan akan membentuk sistem dispersi yang stabil dan dengan adanya pengaruh mekanis akan membentuk partikel dengan ukuran yang lebih kecil (Singh *et al.*, 2011).

Beberapa kelebihan mikropartikel telah banyak dilaporkan seperti kemampuan untuk menembus ruang-ruang antar sel yang hanya dapat ditembus oleh ukuran partikel tertentu, dapat didesai pemberian (lokal/sistemik) dan efek diinginkan (lokal/sistemik) (Kohane, 2007) serta fleksibilitasnya untuk dikombinasi dengan berbagai teknologi lain, sehingga membuka potensi yang luas untuk dikembangkan dalam sistem

penghantaran obat (Ferreira *et al.*, 2015). Pemanfaatan mikropartikel (MP) telah banyak digunakan sebagai pendekatan antimikroba yang menjanjikan untuk efek terapeutik yang efisien terhadap penyakit infeksi (Ferreira *et al.*, 2015). Sistem mikropartikel dapat disesuaikan untuk melepaskan secara responsif obat pada target infeksi, karakteristik jaringan yang terinfeksi menghasilkan enzim bakteri spesifik yang lebih tinggi, pH yang lebih rendah, dan muatan permukaan yang berbeda (Mir *et al.*, 2019). Untuk meningkatkan efektivitas agen terapeutik, formulasi mikropartikel dengan pemilihan polimer telah dimodifikasi dengan meningkatkan efisiensi pada target infeksi secara selektif melalui respon stimulus tertentu seperti enzim, pH atau suhu (Chen *et al.*, 2018).

### **C. Gel Termosensitif**

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, optalmik, 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 pengantaran 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 termosensitif negatif, misalnya: poli nisopropilakrilamid, tipe termosensitif positif, misalnya: asam poliakrilat, dan tipe yang termosensitif reversibel, misalnya: pluronik (Mohanty *et al.*, 2018).

#### **1. Karakteristik polimer untuk gel termosensitif (Mohanty *et al.*, 2018).**

- a. Polimer harus mampu melekat pada membran mukosa
- b. Harus kompatibel dan tidak memberikan efek toksik
- c. Seharusnya memiliki sifat *pseudoplastis*
- d. Viskositas polimer harus berkurang dengan peningkatan laju geser
- e. Memiliki toleransi yang baik dan kejernihan optik

**2. Keuntungan sediaan gel termosensitif (Majeed and Khan, 2019)**

- a. Penglihatan yang kurang buram dibandingkan dengan salep.
- b. Pengurangan drainase nasolakrimal dari obat yang dapat menyebabkan efek samping yang tidak diinginkan karena penyerapan sistemis (efek samping sistemis berkurang).
- c. Kemungkinan pemberian jumlah yang akurat dan dapat direproduksi, berbeda dengan formulasi yang sudah berbentuk gel dan lebih lagi mempromosikan retensi prekursor.
- d. Pelepasan obat yang berkelanjutan dan berkepanjangan dan mempertahankan profil plasma yang relatif konstan.
- e. Berkurangnya frekuensi aplikasi maka meningkatkan kepatuhan dan kenyamanan pasien.
- f. Umumnya lebih nyaman daripada insersi larut atau larut.
- g. Peningkatan bioavailabilitas lokal karena peningkatan waktu tinggal pre-kornea dan penyerapan.
- h. Produksinya kurang kompleks dan dengan demikian menurunkan biaya investasi dan pembuatan.

**3. Kekurangan dari gel termosensitif (Mohanty *et al.*, 2018).**

- a. Lebih rentan terhadap masalah stabilitas karena degradasi bahan kimia.
- b. Menyebabkan degradasi karena masalah penyimpanan
- c. Bentuk sol obat lebih rentan terhadap degradasi

- d. Setelah pemberian obat, makan dan minum dibatasi hingga beberapa jam
- e. Jumlah dan homogenitas pemuatan obat ke dalam gel mungkin terbatas, terutama untuk obat hidrofobik
- f. Hanya obat dengan kebutuhan dosis kecil yang dapat diberikan
- g. 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 pre-kornea.
- 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

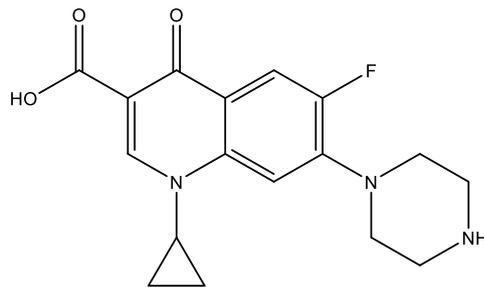
sol-gel yang cepat. Selain itu, gel yang terbentuk harus menjaga integritasnya tanpa larut atau terkikis selama periode waktu yang lama. Sistem gel *in situ* umumnya menunjukkan karakteristik aliran *pseudoplastis*.

- 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 excipien 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.
- j. Reprodusibilitas: Sistem harus menunjukkan sifat yang sama pada produk 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. Daya rekat: Polimer harus mampu menempel pada permukaan pre-kornea mata.

## D. Siprofloksasin

Siprofloksasin merupakan antibiotik golongan kuinolon yang digunakan untuk pengobatan infeksi yang disebabkan oleh bakteri Gram negatif, seperti *Eschericia coli*, *Pseudomonas mirabilis*, *Klebsiella sp*, *Pseudomonas aureuginosa*, serta bakteri Gram positif tertentu seperti *Staphylococcus aureus sp* dan *Streptococcus sp* (Siswandono, 2008). Selain itu, siprofloksasin bekerja dengan menghambat mekanisme kerja enzim DNA girase yang berperan dalam pembelahan sel bakteri (Campoli *et al.*, 1988).

Siprofloksasin mempunyai bentuk serbuk hablur, berwarna putih atau kuning pucat, sedikit higroskopik dengan titik didih: 581,8°C; titik leleh: 305,6°C; bobot molekul; 331,3 g/mol, pKa/pKb: 7,0 – 8,5 (Sweetman, 2009)



**Gambar 4.** Struktur siprofloksasin ([www.drugbank.com](http://www.drugbank.com))

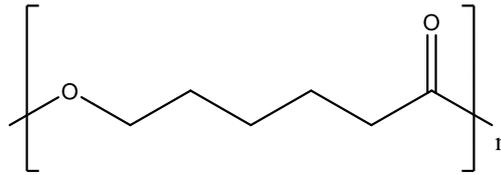
Siprofloksasin memiliki kelarutan yang praktis tidak larut dalam air, sangat mudah larut dalam alkohol terdehidrasi dan diklorometana. Stabilitas siprofloksasin harus disimpan pada ruangan tertutup di bawah suhu 25°C dan dihindarkan dari paparan sinar matahari langsung (Sweetman, 2009).

Siprofloksasin cepat dan terserap dengan baik pada saluran pencernaan. Ketersediaan bioavailabilitas siprofloksasin adalah sekitar 70 - 80% (oral). Waktu untuk konsentrasi plasma puncak: 1-2 jam (oral). Untuk pemberian secara intravena dosis yang digunakan yaitu 200 - 400 mg, konsentrasi serum maksimum rata-rata yang dicapai adalah 2,1 dan 4,6 µg/mL; Konsentrasi pada 12 jam adalah 0,1 dan 0,2 µg/mL. Bioavailabilitas oral siprofloksasin mutlak berada dalam kisaran 70 - 80% tanpa kehilangan substansial pada metabolisme yang pertama. Infus intravena 400 mg yang diberikan selama 60 menit setiap 12 jam telah terbukti menghasilkan area di bawah kurva waktu konsentrasi serum yang setara dengan dosis oral 500 mg yang diberikan setiap 12 jam (Campoli-Richards *et al.*, 1988) .

## **E. Uraian bahan**

### **1. Polikaprolakton (PCL)**

Polikaprolakton (PCL) adalah poliester sintetis yang sebagian berbentuk kristal, memiliki titik leleh rendah (60°C) dan suhu transisi kaca 60°C. PCL memiliki struktur linear, bersifat hidrofobik, dan dapat terdegradasi secara lambat oleh lipase dan esterase dari mikroorganisme, Poli (ε-kaprolakton) adalah polimer yang banyak digunakan di antara sistem pengiriman obat subkutan, karena biokompatibilitasnya, biodegradabilitas, non imunogenisitas, dan stabilitas fisik yang tinggi, serta metode pembuatan yang mudah (Kalita *et al.*, 2015).



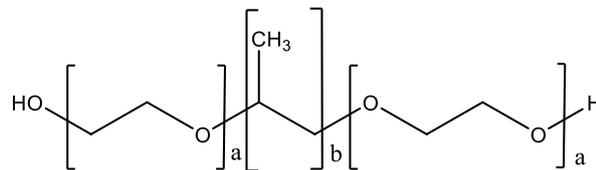
**Gambar 5.** Struktur PCL (Hasanah, 2009)

Xiong *et al* (2012) melaporkan sintesis kimiawi polimer poli ( $\epsilon$ -kaprolakton) merupakan polimer yang sensitif terhadap enzim lipase pada bakteri. Polimer ini dapat terhidrolisis secara selektif dengan pengaruh enzim lipolitik esterase yang dihasilkan oleh strain bakteri *Staphylococcus aureus*, sehingga cocok untuk menghantarkan senyawa obat ke tempat yang terinfeksi bakteri dengan strain tersebut (Permana *et al.*, 2020). Selain itu juga memiliki kemampuan membentuk campuran yang saling bercampur dengan sejumlah besar bahan polimer (Pertiwi., 2017). Ferreira *et al* (2015) juga melaporkan mikropartikel dengan menggunakan polimer PCL yang mengandung Daptomycin menunjukkan potensi yang besar dalam mengelola infeksi biofilm gram-positif, karena aktivitas antibiotik yang ditingkatkan dalam bentuk mikropartikel dan interaksi antibiotik yang sangat baik dengan biofilm, terutama bila dibandingkan dengan sediaan biasa yang beredar di pasaran.

## 2. Pluronik

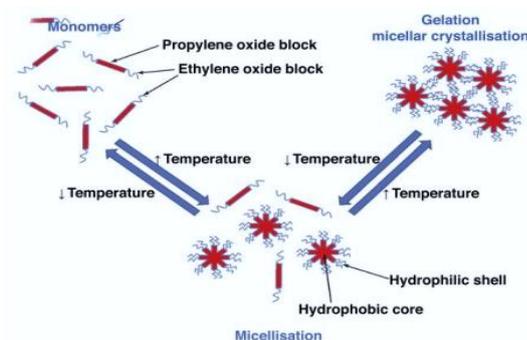
Pluronik umumnya berbentuk butiran putih, lilin, mengalir bebas, atau sebagai padatan cor. Bersifat praktis tidak berbau dan hambar. Pluronik adalah bahan yang stabil. Larutan berair stabil dengan adanya

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).



**Gambar 6.** Struktur pluronik (Rowe *et al.*, 2009)

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



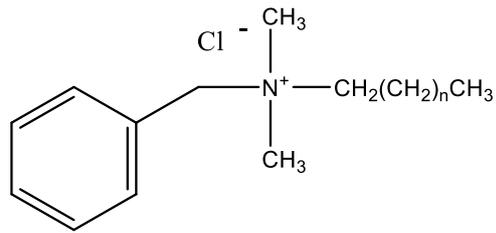
**Gambar 7.** Mekanisme kerja pluronik (Soliman *et al.*, 2019)

Molekul-molekul pluronik 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 pluronik 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).

### **3. Benzalkonium Klorida**

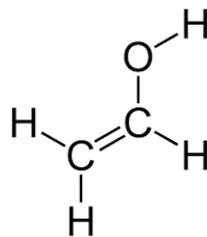
Benzalkonium klorida adalah senyawa amonium kuarterner yang digunakan dalam formulasi farmasi sebagai pengawet anti mikroba. Benzalkonium klorida berbentuk bubuk amorf putih atau kekuningan-putih, gel tebal, atau serpihan agar-agar. Bersifat higroskopis, bersabun saat disentuh, dan memiliki bau aromatik 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).



**Gambar 8.** Struktur benzalkonium klorida (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 anti mikroba. Serbuk harus disimpan dalam wadah kedap udara, terlindung dari cahaya dan kontak dengan logam, di tempat yang sejuk dan kering (Rowe *et al.*, 2009).

#### 4. Polivinil alkohol (PVA)

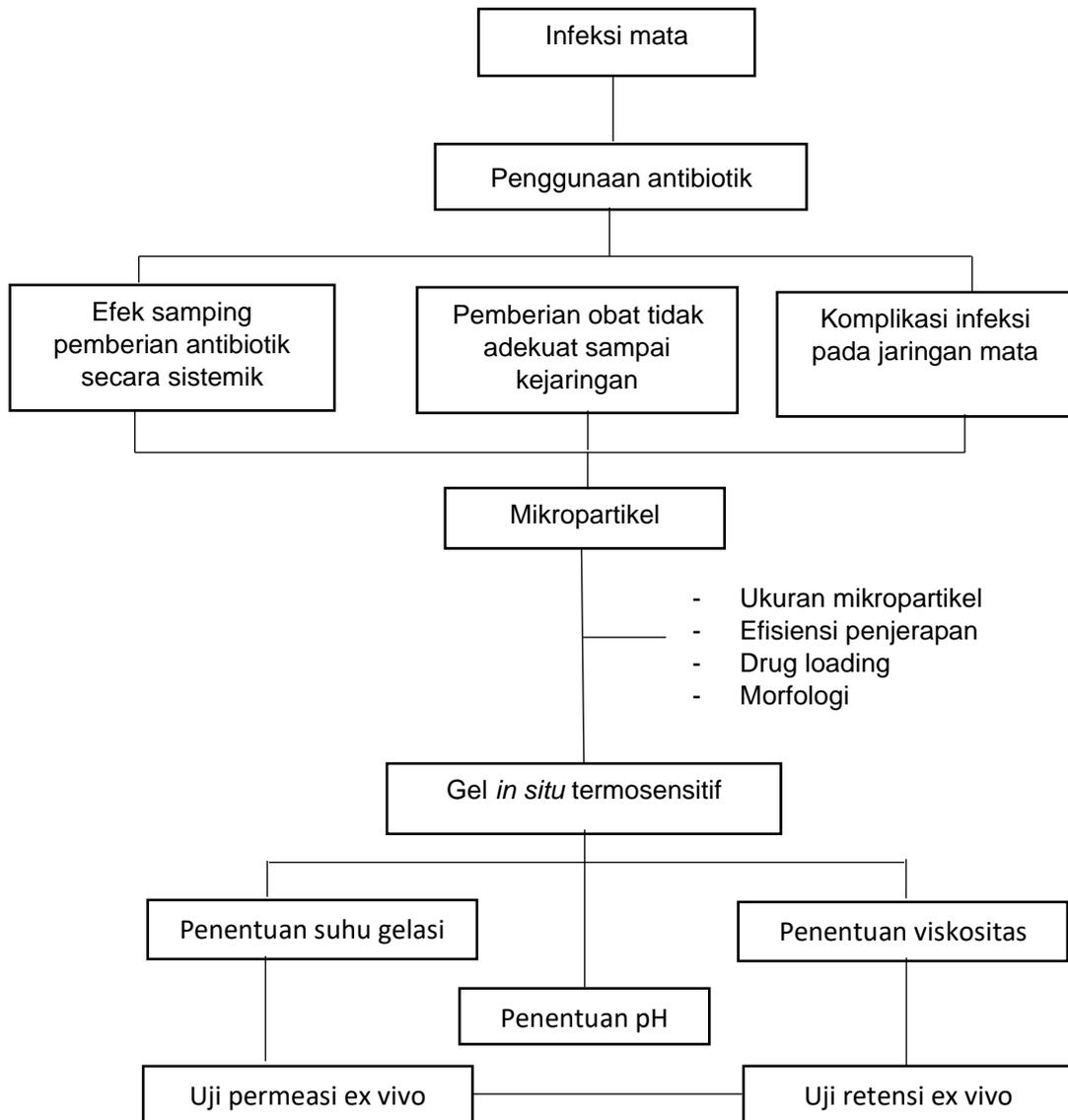


**Gambar 9.** Struktur polivinil alkohol (Rowe *et al.*, 2009)

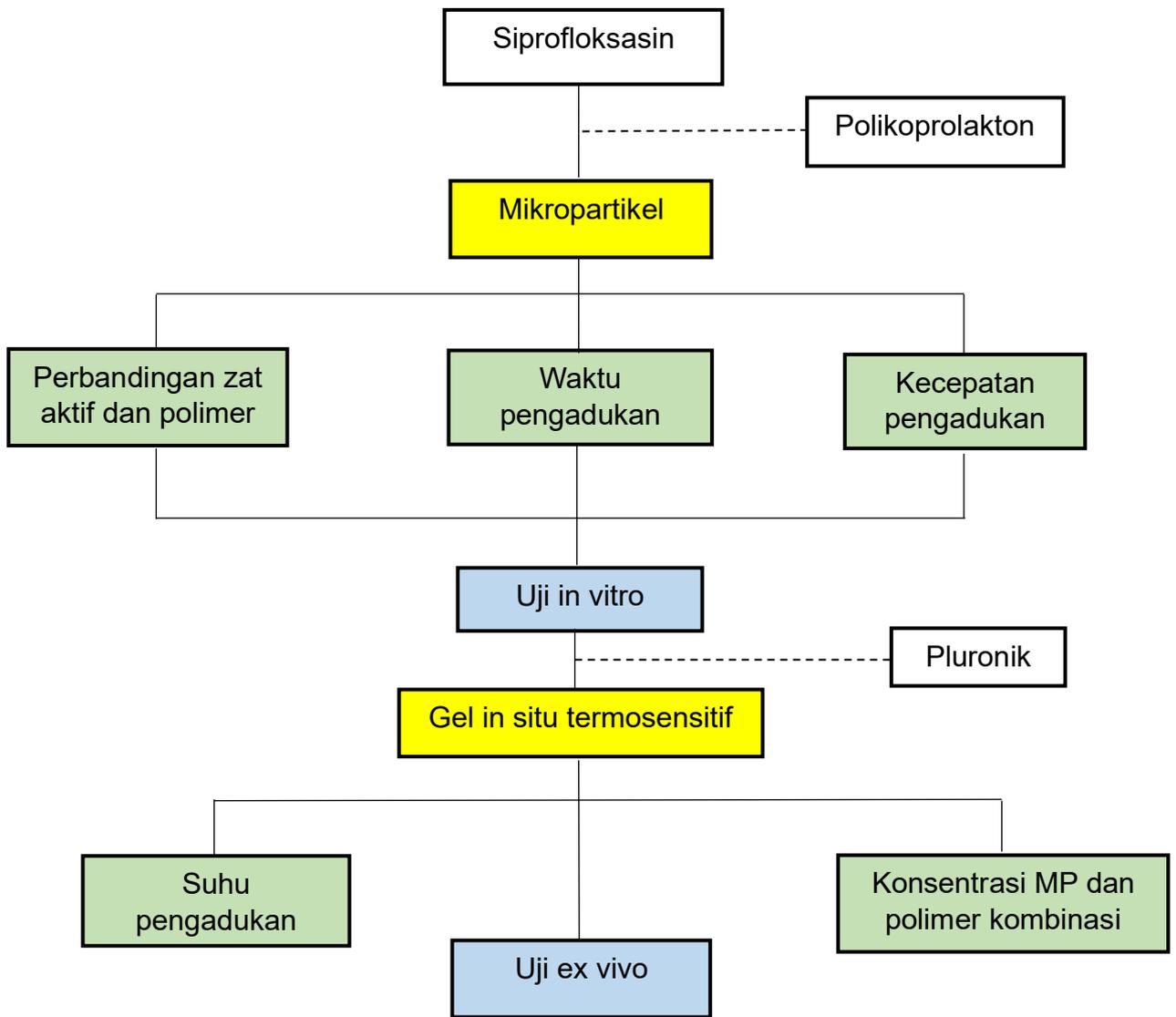
PVA (polivinil alkohol) merupakan polimer biodegradable hidrofilik yang memiliki sifat dapat membentuk film dengan baik, larut dalam air,

mudah dalam proses, tidak beracun, dan biokompatibel. Sifat tersebut berguna dalam banyak aplikasi industri seperti agen pelapis, perekat dan sebagai komponen dari film kemasan yang fleksibel. Secara umum, penggabungan nanopartikel ZnO dalam matriks polivinil alkohol dapat meningkatkan sifat mekanik dan termal sehingga memudahkan aplikasinya dalam proses yang melibatkan panas (Pamela *et al.* 2016)

## F. Kerangka Teori



## G. Kerangka Konsep



Keterangan :

Variabel bebas

Variabel antara

Variabel kontrol

Variabel tergantung

## H. Hipotesis Penelitian

Berdasarkan perumusan masalah di atas, maka hipotesis dari penelitian ini adalah:

- a. Karakteristik fisikokimia mikropartikel siprofloksasin ditentukan oleh konsentrasi polimer polikoprolakton
- b. Diperoleh formula mikropartikel siprofloksasin yang terbaik
- c. Karakteristik fisikokimia gel in situ termosensitif dan profil pelepasan mikropartikel siprofloksasin ditentukan oleh konsentrasi polimer pluronik
- d. Terdapat formula gel in situ termosensitif yang memenuhi persyaratan yang telah ditentukan.