

**PENGARUH VARIASI KONSENTRASI AGEN  
MUKOADHESIF HIDROKSJETIL SELULOSA (HEC)  
TERHADAP KARAKTERISASI SEDIAAN  
OPHTHALMIC GEL IN SITU THERMOSENSITIVE  
FLURBIPROFEN BERBASIS PLURONIC® F127-F68**

**EFFECT OF VARIATION HYDROXYETHYL  
CELLULOSE (HEC) CONCENTRATION AS  
MUCOADHESIVE AGENT ON CHARACTERIZATION  
PLURONIC® F127-F68 BASED OPHTHALMIC GEL IN  
SITU THERMOSENSITIVE FLURBIPROFEN**

**NOR ATIKAH SYAHIRAH  
N011191158**



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

**PENGARUH VARIASI KONSENTRASI AGEN MUKOADHESIF  
HIDROKSJETIL SELULOSA (*HEC*) TERHADAP KARAKTERISASI  
SEDIAAN *OPHTHALMIC GEL IN SITU THERMOSENSITIVE*  
FLURBIPROFEN BERBASIS PLURONIC® F127-F68**

**EFFECT OF VARIATION HYDROXYETHYL CELLULOSE (*HEC*)  
CONCENTRATION AS MUCOADHESIVE AGENT ON  
CHARACTERIZATION PLURONIC® F127-F68 BASED *OPHTHALMIC*  
GEL IN SITU THERMOSENSITIVE FLURBIPROFEN**

**SKRIPSI**

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

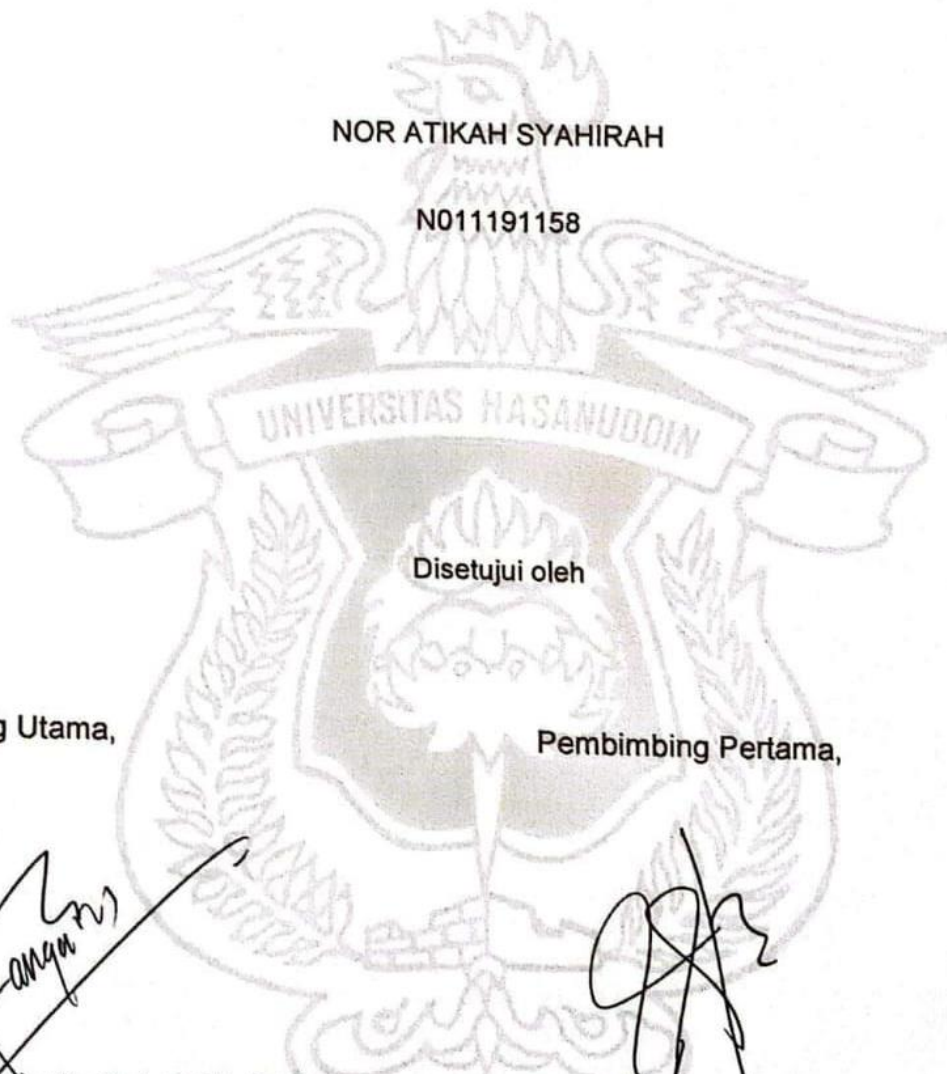
**NOR ATIKAH SYAHIRAH  
N011191158**

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

PENGARUH VARIASI KONSENTRASI AGEN MUKOADHESIF  
HIDROKSietil SELULOSA (HEC) TERHADAP KARAKTERISASI  
SEDIAAN OPTHALMIC GEL IN SITU THERMOSENSITIVE  
FLURBIPROFEN BERBASIS PLURONIC® F127-F68

NOR ATIKAH SYAHIRAH


N011191158




Disetujui oleh

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pertama,

  
Rangga Meidianto Asri, S.Si., M.Pharm.Sc., Apt.  
NIP. 19890518 201404 1001

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

Pada tanggal 13 Juni 2023

**SKRIPSI**  
**PENGARUH VARIASI KONSENTRASI AGEN MUKOADHESIF**  
**HIDROKSJETIL SELULOSA (HEC) TERHADAP KARAKTERISASI**  
**SEDIAAN OPTHALMIC GEL IN SITU THERMOSENSITIVE**  
**FLURBIPROFEN BERBASIS PLURONIC® F127-F68**

**EFFECT OF VARIATION HYDROXYETHYL CELLULOSE (HEC)**  
**CONCENTRATION AS MUCOADHESIVE AGENT ON**  
**CHARACTERIZATION PLURONIC® F127-F68 BASED OPTHALMIC**  
**GEL IN SITU THERMOSENSITIVE FLURBIPROFEN**

Disusun dan diajukan oleh:

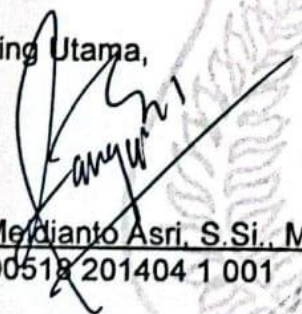
**NOR ATIKAH SYAHIRAH**  
**N011191158**


telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Skripsi  
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin  
pada tanggal 13 Juni 2023  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui,

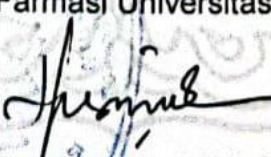
Pembimbing Utama,

Pembimbing Pertama,

  
Rangga Medianto Asri, S.Si., M.Pharm.Sc., Apt.  
NIP. 19890518 201404 1 001

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

Ketua Program Studi S1 Farmasi,  
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin

  
Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.  
NIP. 19860116 201012 2 009

## PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini benar-benar adalah 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, 13 Juni 2023

Yang menyatakan



Nor Atikah Syahirah  
N011 19 1158

## UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Allah Subhanahu wa ta'ala atas penyertaan dan berkat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini sebagai persyaratan untuk menyelesaikan studi dan memperoleh gelar sarjana di Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini banyak kesulitan yang dihadapi, dalam penyusunan skripsi ini tidak terlepas dukungan dari berbagai pihak. Peneliti banyak menerima bimbingan, petunjuk dan bantuan serta dorongan dari berbagai pihak baik yang bersifat moral maupun material. Rasa syukur, ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. Kedua Orang tua tercinta, Ayah Lukman Hakim dan Ibu Norma Lahayati, Amd. Keb., kakak dan adik penulis Ahmad Syafe'i, S.Pi dan Muhammad Luthfi yang telah memberikan motivasi, semangat dan semua usaha yang dapat mereka lakukan dari jauh dalam membantu penulis menyelesaikan penelitian dan skripsi tepat waktu. Ucapan terima kasih juga penulis ucapkan untuk almarhum kakek dan keluarga besar yang menjadi salah satu motivasi penulis untuk menyelesaikan studi di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
2. Bapak Rangga Meidianto Asri, S.Si., M.Pharm.Sc., Apt. selaku pembimbing utama dan Bapak Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. selaku pembimbing pendamping yang telah meluangkan waktu dan tenaga untuk memberikan ilmu, arahan, serta bimbingan kepada

penulis dalam melaksanakan penelitian dan membantu penulis menyelesaikan skripsi tepat waktu.

3. Ibu Dra. Ermina Pakki, M.Si., Apt. dan Bapak Firzan Nainu, S.Si., M.Biomed.Sc., Ph.D., Apt. selaku penguji yang telah meluangkan waktu dan memberikan saran yang membangun tentang penelitian dan dalam proses menyelesaikan skripsi ini.
4. Kepada Ibu Suhartina Hamzah, S.Si., M.Si., Apt. selaku pembimbing akademik yang memberi dukungan dan saran selama proses menyelesaikan studi di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
5. Seluruh Bapak/Ibu dosen Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah memberikan ilmu dan bimbingan kepada penulis selama masa studi S1.
6. Mesakh Diki Saputra dan Muhammad Alif Sya'ban Mahfud yang sangat sabar serta banyak memberikan ilmu, bantuan, semangat dan waktunya menemani penulis dalam menyelesaikan penelitian dan skripsi tepat waktu.
7. Alya Raihana Sakila, Tiara Indah Dhiya Ihsani, dan Ulfah Mahfufah selaku sahabat baik penulis yang menjadi tempat bercerita, selalu dapat diandalkan, dan
8. Sahabat-sahabat 'Until Jannah (UJ)' dan KKNT Gel. 108 Desa Popo yang juga telah banyak membantu selama studi, mendoakan, dan membantu penulis mencari sampel sehingga dapat menyelesaikan skripsi dengan tepat waktu.

9. Teman-teman Korps. Asisten Farmasetika dan 'Farset Gemoy' yang selalu memberikan dukungan, bantuan, dan menyemangati penulis selama menyelesaikan skripsi ini.
10. Kepada kakak penelitian S2, Kak Frederika Tangdilintin, S.Si., Kak Sulistiawati, S.Si., Kak Cindy Kristina Enggi, S.Si, dan kakak-kakak lainnya yang telah menemani, mengajari, dan mengoreksi penulis selama menyelesaikan penelitian.
11. Ibu Sumiati, S.Si., selaku laboran Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah memberikan nasehat dan ilmu kepada penulis selama studi S1 dan penelitian penulis.
12. Kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian skripsi dan tidak dapat disebutkan namanya satu per satu.

Semoga Allah Subhanahu wa ta'ala membalas semua kebaikan yang telah diberikan kepada penulis. Penulis berharap skripsi ini bermanfaat dan dapat menjadi dasar-dasar bagi penelitian-penelitian selanjutnya.

Makassar, 13 Juni 2023

Nor Atikah Syahirah



## ABSTRAK

**NOR ATIKAH SYAHIRAH.** Pengaruh Variasi Konsentrasi Agen Mukoadhesif Hidroksietil Selulosa (*HEC*) terhadap Karakterisasi Sediaan *Ophthalmic Gel In Situ Thermosensitive* Flurbiprofen Berbasis Pluronic® F127-F68

Katarak adalah salah satu penyebab utama kebutaan dan gangguan penglihatan di dunia, selama operasi katarak diameter pupil dipertahankan agar tidak kurang dari 6 mm, jika tidak akan menyebabkan miosis intraoperatif. Flurbiprofen (FLB) merupakan obat AINS yang digunakan untuk mencegah miosis intraoperatif. Sediaan tetes mata FLB yang tersebar di pasaran memiliki waktu kontak yang singkat sehingga mengurangi bioavailabilitas FLB. Untuk mengatasi kekurangan tersebut, dilakukan pengembangan sediaan *gel ophthalmic in situ thermosensitive* berbasis Pluronic® F127 dan Pluronic® F68 sebagai polimer termosensitif dan hidroksietil selulosa (HEC) sebagai polimer mukoadhesif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi polimer mukoadhesif HEC terhadap karakteristik fisik sediaan. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi HEC yang digunakan pada formula maka pH, viskositas, kekuatan mukoadhesif, semakin meningkat. Sedangkan, suhu gelasi, permeasi dan retensi semakin menurun.

Kata kunci: *Gel ophthalmic in situ thermosensitive* FLB, Flurbiprofen, konsentrasi Pluronic® F127, konsentrasi Pluronic® F68, Hidroksietil selulosa, HEC

## ABSTRACT

**NOR ATIKAH SYAHIRAH.** Effect of Variation Hydroxyethyl Cellulose (HEC) Concentration as Mucoadhesive Agent on Characterization Pluronic® F127-F68 Based Ophthalmic Gel In Situ *Thermosensitive* Flurbiprofen

Cataract is one of the main causes of blindness and visual impairment in the world, during cataract surgery the pupil diameter is maintained so that it is not less than 6 mm, otherwise it will cause intraoperative miosis. Flurbiprofen (FLB) is an NSAID drug used to prevent intraoperative miosis. FLB eye drops that are available in the market have a short contact time, thereby reducing the bioavailability of FLB. To overcome these deficiencies, the development of *thermosensitive* ophthalmic in situ gel preparations based on Pluronic® F127 and Pluronic® F68 as *thermosensitive* polymers and hydroxyethyl cellulose (HEC) as mucoadhesive polymers was carried out. This study aims to determine the effect of variations in the concentration of HEC mucoadhesive polymer on the physical characteristics of preparations. The results obtained indicated that the increase in the concentration of HEC used in the formula increased the pH, viscosity, and mucoadhesive strength. Meanwhile, gelation temperature, permease and retention decreased.

Keywords: FLB *thermosensitive* in situ *ophthalmic* gel, Flurbiprofen, Pluronic® F127 concentration, Pluronic® F68 concentration, Hydroxyethyl cellulose, HEC

## DAFTAR ISI

UCAPAN TERIMA KASIH.....	vi
ABSTRAK.....	ix
ABSTRACT.....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
I.1 Latar belakang.....	1
I.2 Rumusan masalah.....	3
I.3 Tujuan penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
II.1 Anatomi dan fisiologi mata.....	5
II.2 Keuntungan dan kerugian sediaan mata.....	8
II.3 Mekanisme absorpsi obat melalui kornea.....	9
II.4 Gel in situ termosensitif.....	10
II.5 Uraian bahan.....	10
BAB III METODE PENELITIAN.....	13
III.1 Alat dan Bahan.....	13
III.2 Metode Kerja.....	13
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	19
IV.1 Uji organoleptis.....	20
IV.2 Uji pH.....	20

IV.3 Uji viskositas.....	21
IV.4 Uji reologi.....	23
IV.5 Uji suhu gelasi.....	24
IV.6 Uji kekuatan mukoadhesif.....	25
IV.7 Uji permeasi ex vivo.....	27
IV.8 Uji retensi.....	29
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>31</b>
V.1 Kesimpulan.....	31
V.2 Saran.....	31
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>33</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>38</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Formula gel in situ termosensitif Flurbiprofen.....	15
Tabel 2. Kurva baku FLB dalam air mata.....	41
Tabel 3. Kurva baku FLB dalam metanol.....	42
Tabel 4. Uji pH.....	42
Tabel 5. Uji suhu gelasi.....	42
Tabel 6. Uji viskositas suhu 4°C.....	43
Tabel 7. Uji viskositas suhu 25°C.....	43
Tabel 8. Uji viskositas suhu 35°C.....	43
Tabel 9. Uji reologi F1 .....	43
Tabel 10. Uji reologi F2 .....	44
Tabel 11. Uji reologi F3 .....	44
Tabel 12. Uji reologi F4 .....	44
Tabel 13. Uji kekuatan mukoadhesif.....	45
Tabel 14. Uji permeasi <i>ex vivo</i> F1.....	45
Tabel 15. Uji permeasi <i>ex vivo</i> F2.....	47
Tabel 16. Uji permeasi <i>ex vivo</i> F3.....	49
Tabel 17. Uji permeasi <i>ex vivo</i> F1.....	50
Tabel 18. Uji retensi.....	53

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Anatomi Mata.....	5
Gambar 2. Mekanisme absorpsi obat melalui kornea.....	9
Gambar 3. Struktur Flurbiprofen.....	10
Gambar 4. Struktur Pluronic®.....	11
Gambar 5. Struktur Hidroksietil selulosa.....	11
Gambar 6. Sediaan in situ gel termosensitif Flurbiprofen.....	20
Gambar 7. Diagram uji pH.....	21
Gambar 8. Diagram uji viskositas.....	23
Gambar 9. Diagram uji reologi.....	24
Gambar 10. Diagram uji suhu gelasi.....	25
Gambar 11. Diagram uji kekuatan mukoadhesif.....	27
Gambar 12. Diagram uji permease <i>ex vivo</i> .....	28
Gambar 13. Diagram uji retensi.....	30
Gambar 14. Kurva baku FLB-air mata.....	39
Gambar 15. Kurva baku FLB-metanol.....	39
Gambar 16. Orientasi Pluronic®.....	61
Gambar 17. Uji organoleptis.....	61
Gambar 18. Uji suhu gelasi.....	61
Gambar 19. Kornea mata sapi.....	61
Gambar 20. Uji mukoadhesif.....	62
Gambar 21. Uji pH.....	62
Gambar 22. Uji retensi.....	62

Gambar 23. Uji viskositas dan reologi .....62

# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1 Latar Belakang

Katarak adalah salah satu penyebab utama kebutaan dan gangguan penglihatan di dunia, operasi dapat dilakukan untuk mengatasi katarak. Selama operasi, diameter pupil dipertahankan >6 mm untuk memudahkan operasi, jika diameter pupil mengalami pengurangan hingga <6 mm akan menyebabkan komplikasi seperti kemiringan lensa, inflamasi berat karena fragmen lensa yang tertinggal dari katarak. Mengecilnya diameter pupil selama operasi disebut miosis intraoperatif (Shrivastava *et al*, 2021).

Miosis intraoperatif dapat dicegah dengan obat AINS seperti Flurbiprofen yang bekerja menghambat sintesis prostaglandin, diindikasikan untuk menghambat miosis intraoperatif selama operasi mata dengan kekuatan sediaan 0,03% setiap 30 menit pada 2 jam pertama operasi (Sweetman *et al*, 2009).

Sediaan topikal flurbiprofen yang tersedia di pasaran berupa tetes mata. Akan tetapi, sediaan ini memiliki kekurangan seperti waktu kontak yang singkat karena viskositasnya rendah, *tear turnover*, metabolisme enzimatik, drainase nasolakrimal, dan absorpsi konjungtiva dimana adanya kapiler darah konjungtiva yang menyebabkan hilangnya obat ke sirkulasi sistemik dan menurunkan bioavailabilitas okular (Lux *et al*, 2003; Garg *et al*, 2019; Gaudana *et al*, 2010). Hal ini juga menyebabkan hanya



sebagian kecil obat yang dapat diserap sehingga memiliki bioavailabilitas yang kurang baik (<1%) (Agrahari *et al*, 2017). Oleh karena itu, diperlukan pengembangan bentuk sediaan untuk Flurbiprofen melalui gel mata *in situ thermosensitive*. Gel mata *in situ thermosensitive* dengan formulasi polimer yang sesuai akan berbentuk cair pada suhu ruang tetapi juga dapat membentuk gel jika berkontak dengan mata, hal ini disebabkan karena suhu mata lebih tinggi.

Pluronic® F127 dan Pluronic® F68 merupakan polimer termosensitif, kopolimer sintesis amfilik yang memiliki bagian hidrofobik yaitu polioksipropilen oksida (PPO) dan hidrofilik yaitu polioksetilen oksida (PEO). Pluronic® F127 telah lama digunakan dalam pembuatan sediaan gel termosensitif, tetapi waktu tinggal pada lapisan mukosa okular singkat. Oleh karena itu, diperlukan penambahan bahan lain untuk meningkatkan karakteristik gel, seperti penambahan Pluronic® F68 dan Hidroksietil selulosa (Permana *et al*, 2021a).

Pluronic® memiliki sifat mukoadhesif yang rendah dan dapat membentuk gel pada konsentrasi yang tinggi yaitu >18%, karena itu diperlukan penambahan *mucoadhesive agent* seperti *Hydroxyethyl Cellulose* (HEC) yang merupakan polimer non-ionik larut air yang digunakan pada formulasi optalmik dan topikal. HEC digunakan untuk meningkatkan waktu kontak dengan membrane okular, membentuk lapisan yang kental secara kontinu untuk melindungi obat dari eliminasi air

mata serta memperpanjang waktu retensi pada permukaan mata (Bialik *et al*, 2021; Rowe *et al*, 2009).

Flurbiprofen merupakan obat yang memiliki kelarutan yang sangat buruk, untuk memperbaiki kelarutan flurbiprofen, digunakan penambahan bahan lain sebagai *solubility enhancer*. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Tirunagari, Polietilen glikol 400 (PEG 400), Propilen glikol, dan etanol digunakan sebagai peningkat kelarutan untuk Flurbiprofen dan didapatkan bahwa Propilen glikol merupakan *solubility enhancer* terbaik diantara ketiga bahan tersebut (Tirunagari, 2012). Flurbiprofen merupakan BCS *Class II*, yang memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas yang tinggi. (Maddiboyina *et al*, 2021).

## **I.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas, maka masalah yang dapat dirumuskan adalah:

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi *Hydroxyethyl cellulose* (HEC) terhadap karakteristik fisik sediaan gel optalmik *in situ thermosensitive* Flurbiprofen berbasis Pluronic® F127-F68?
2. Bagaimana pengaruh konsentrasi *Hydroxyethyl cellulose* (HEC) terhadap profil pelepasan dan sifat mukoadhesif sediaan gel oftalmik *in situ thermosensitive* Flurbiprofen berbasis Pluronic® F127-F68?
3. Berapa konsentrasi *Hydroxyethyl Cellulose* (HEC) yang menghasilkan formula optimal gel oftalmik *in situ thermosensitive* Flurbiprofen berbasis Pluronic® F127-F68?

### I.3 Tujuan Penelitian

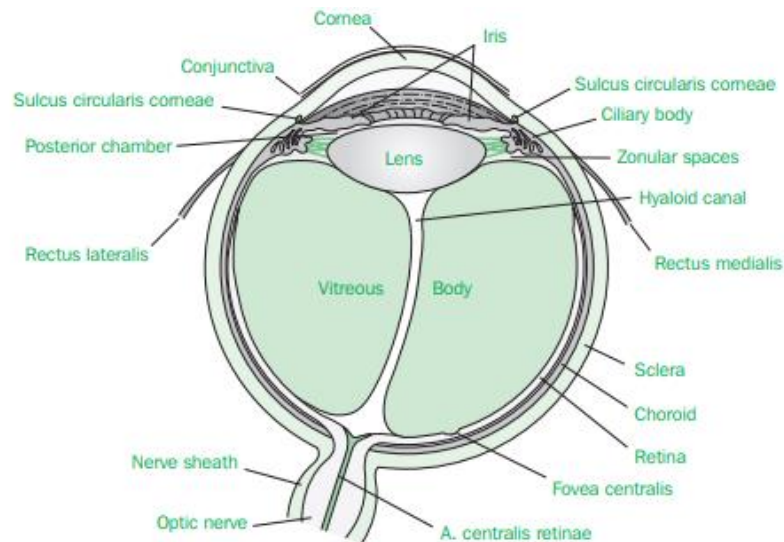
Adapun tujuan dilakukannya penelitian ini yaitu untuk:

1. Untuk mengetahui pengaruh konsentrasi *Hydroxyethyl cellulose* (HEC) terhadap karakteristik fisik sediaan gel oftalmik *in situ thermosensitive* Flurbiprofen berbasis Pluronic® F127-F68.
2. Untuk mengetahui pengaruh konsentrasi *Hydroxyethyl cellulose* (HEC) terhadap profil pelepasan dan sifat mukoadhesif sediaan gel oftalmik *in situ thermosensitive* Flurbiprofen berbasis Pluronic® F127-F68.
3. Untuk mengetahui konsentrasi *Hydroxyethyl Cellulose* (HEC) yang menghasilkan formula optimal gel oftalmik *in situ thermosensitive* Flurbiprofen berbasis Pluronic® F127-F68.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### II.1 Anatomi dan fisiologi mata



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

Salah satu organ tubuh yang paling rumit adalah mata. Kornea dan sklera membentuk lapisan luar. Kornea melindungi mata dari infeksi dan kerusakan struktural pada bagian mata yang lebih dalam sambil membiaskan dan mentransmisikan cahaya ke lensa dan retina. Mata terlindung dari tekanan internal dan eksternal oleh sklera, lapisan jaringan ikat yang juga membantu mata mempertahankan bentuknya. Di limbus, kornea dan sklera bergabung. Konjungtiva, selaput lendir transparan, menutupi bagian sklera yang terlihat oleh mata. Iris, badan siliar, dan koroid membentuk lapisan tengah mata. Tubuh siliaris mengatur kekuatan dan bentuk lensa dan merupakan lokasi produksi air.

Iris mengatur ukuran pupil, sehingga mengatur jumlah cahaya yang mencapai retina. Koroid adalah lapisan vaskular yang memasok oksigen dan nutrisi ke lapisan retina luar. Retina merupakan susunan neuron yang rumit dan berlapis yang menangkap dan memproses cahaya, membentuk lapisan dalam mata. Aqueous, vitreous, dan lensa adalah tiga organ tembus pandang yang dikelilingi oleh lapisan okular (Willoughby *et al*, 2010).

Tiga bagian penting mata dalam penghantaran obat secara okular yaitu sebagai berikut (Jones D, 2008):

a. Konjungtiva

1. Konjungtiva terletak di sisi mata dan bergabung dengan kornea dan kelopak mata.
2. Luas permukaan konjungtiva besar atau sekitar 18 cm<sup>2</sup>.
3. Konjungtiva membantu memproduksi dan memelihara lapisan air mata.
4. Permeabilitas konjungtiva terhadap difusi agen terapeutik lebih besar daripada permeabilitas kornea.

b. Kornea

1. Kornea terdiri atas tiga lapisan yaitu sebagai berikut:
  - Epitel (berdekatan dengan konjungtiva): epitel berlapis-lapis yang kaya akan lipid
  - Stroma (daerah tengah): ini adalah matriks berair yang terdiri dari kolagen dan keratosit

- Endotelium: epitel seluler tunggal yang kaya lipid yang mempertahankan hidrasi kornea.
2. Difusi obat ke ruang dalam mata dikendalikan oleh kornea; difusi terjadi melalui rute paraseluler.
  3. Lapisan luar dan dalam lipid (epitel / endotelium) kornea dan stroma yang dominan berair mengontrol difusi obat ke dalam daerah internal mata. Agar dapat diserap secara efektif, agen terapeutik harus menunjukkan kelarutan antara dalam fase lipid dan air ini dan harus memiliki berat molekul rendah.
  4. Kornea tidak memiliki pembuluh darah dan bermuatan negatif.
- c. Cairan lakrimal
1. Cairan lakrimal dikeluarkan dari kelenjar dan terletak di permukaan mata.
  2. pH cairan lakrimal adalah 7,4 dan cairan ini memiliki kapasitas buffer yang baik (karena adanya asam karbonat, asam organik lemah dan protein), mampu menetralkan formulasi tanpa buffer secara efektif pada rentang nilai pH yang luas (3,5– 10.0).
  3. Cairan lakrimal isotonik dengan darah. Biasanya bentuk sediaan berair okular tidak secara khusus diformulasikan menjadi isotonik (setara 0,9% b/b NaCl) dan dapat diformulasikan dalam kisaran nilai tonisitas yang setara antara 0,7 dan 1,5% b/b NaCl.
  4. Tingkat pergantian cairan lakrimal kira-kira 1  $\mu$ l/menit dan frekuensi kedipan pada manusia sekitar 15-20 kali per menit. Fungsi fisiologis

ini bertindak untuk menghilangkan agen/formulasi terapeutik dari permukaan mata.

## **II.2 Keuntungan dan kerugian sediaan mata**

### **II.2.1 Keuntungan sediaan mata**

Keuntungan sediaan mata yaitu sebagai berikut (Jones D, 2008):

1. Memiliki konsentrasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan sediaan oral karena obat berkontak langsung dengan mata
2. Pemberian sediaan lokal lebih mudah dilakukan dan meminimalisir efek samping

### **II.2.2 Kerugian sediaan mata**

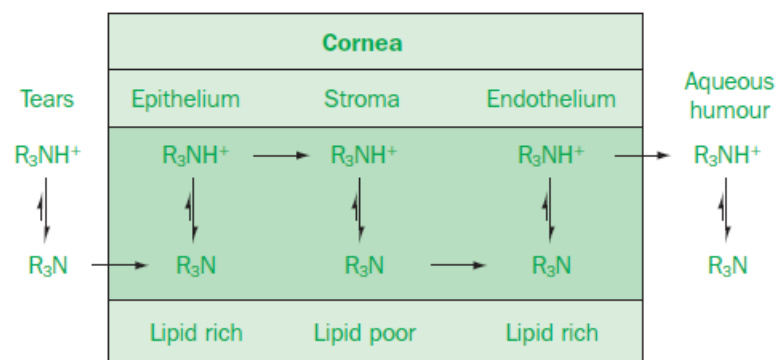
Kerugian sediaan mata yaitu sebagai berikut (Jones. D, 2008):

1. Retensi obat pada target tidak bagus. Hal ini disebabkan karena volume air mata yang rendah yaitu 7  $\mu\text{L}$  saat mata berkedip dan 30  $\mu\text{L}$  saat mata tidak berkedip. Sedangkan, volume dua tetes obat mata yaitu sekitar 100  $\mu\text{L}$ . Oleh karena itu, kebanyakan dosis terbuang melalui kedipan mata atau melalui duktus lakrimal sehingga mengakibatkan absorpsi sekitar 1% dari dosis awal obat yang digunakan.
2. Untuk mengatasi kekurangan terkait rendahnya absorpsi obat, pasien harus mengaplikasikan obat dengan sering, cara ini tidak praktis dan dapat mengakibatkan ketidakpatuhan pasien.

### II.3 Mekanisme absorpsi obat melalui kornea

Keberhasilan pengobatan menggunakan formulasi okular membutuhkan penyerapan obat yang cukup di seluruh kornea. Agar dapat diserap secara efektif, obat harus menunjukkan kelarutan yang berbeda, yaitu bentuk terionisasi dan non ionisasi secara berdampingan. Efek pH dan ionisasi pada penyerapan obat melintasi kornea ditunjukkan pada Gambar 2. Seperti yang dapat diamati, konsentrasi yang cukup dari bentuk tidak terionisasi diperlukan untuk mempartisi dan berdifusi melintasi lapisan luar kornea yang kaya lipid (epitel). Lapisan dalam kornea (stroma) didominasi oleh air dan oleh karena itu ionisasi obat harus terjadi untuk mengaktifkan partisi ke dalam fase ini (Jones. D, 2008).

Mengikuti difusi ke antarmuka antara stroma dan lapisan endotel (kaya lipid), penyerapan bentuk tidak terionisasi (tetapi bukan terionisasi) terjadi. Obat yang tidak terionisasi kemudian berdifusi ke antarmuka endotelium/aqueous humor di mana terjadi ionisasi dan disolusi ke dalam aqueous humor (Jones. D, 2008).



Gambar 2. Mekanisme absorpsi obat melalui kornea (Jones. D, 2008).

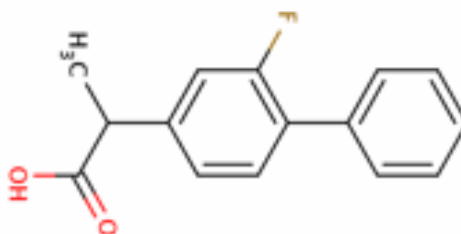


## II.4 Gel In Situ termosensitif

Gel in situ termosensitif merupakan sediaan gel yang mulanya berbentuk cairan pada suhu rendah dan dapat membentuk gel jika berkontak dengan mata, hal ini disebabkan karena suhu mata lebih tinggi. Polimer yang digunakan dalam sediaan *gel ophthalmic in situ thermosensitive* yaitu Pluronic® F127 dan Pluronic® F68 yang merupakan kopolimer sintesis amfifilik yang memiliki bagian hidrofobik yaitu polioksipropilen oksida (PPO) dan hidrofilik yaitu poliokisetilen oksida (PEO).

## II.5 Uraian bahan

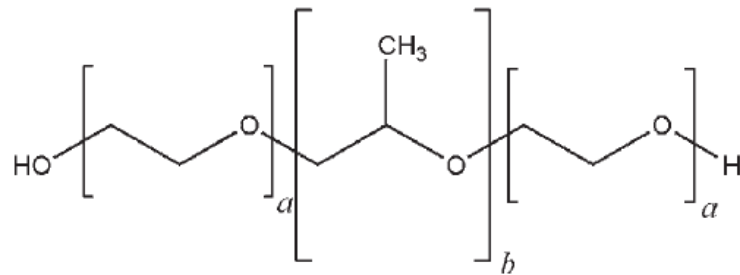
### II.5.1 Flurbiprofen



**Gambar 3. Struktur Flurbiprofen (Abhinetri et al, 2013)**

Flurbiprofen (FLB) merupakan salah satu obat golongan AINS yang digunakan untuk mencegah miosis intraoperatif. FLB merupakan penghambat siklooksigenase kuat yang secara efektif memblokir metabolisme asam arakidonat menjadi prostaglandin, sehingga mengurangi pelepasannya dan efek samping berikutnya pada pelebaran pupil. Obat ini diindikasikan untuk menghambat miosis intraoperatif selama operasi mata dengan kekuatan sediaan 0,03% setiap 30 menit pada 2 jam pertama operasi (Al-Hashimi et al, 2018; Sweetman et al, 2009).

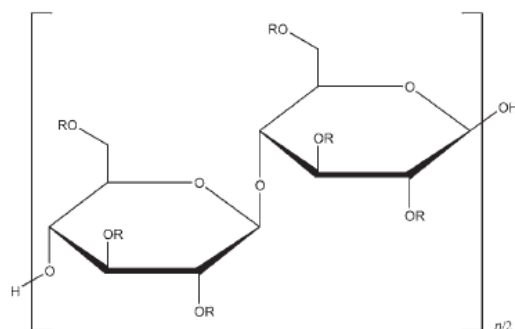
## II.5.2 Pluronic®



**Gambar 4. Struktur Pluronic® (Rowe *et al*, 2009)**

Pluronic® F127 dan Pluronic® F68 merupakan polimer termosensitif, kopolimer sintesis amfilik yang memiliki bagian hidrofobik yaitu polioksipropilen oksida (PPO) dan hidrofilik yaitu polioksetilen oksida (PEO). Pluronic® F127 telah lama digunakan dalam pembuatan sediaan gel termosensitif, tetapi waktu tinggal pada lapisan mukosa okular singkat. Oleh karena itu, diperlukan penambahan bahan lain untuk meningkatkan karakteristik gel, seperti penambahan Pluronic® F68 dan Hidroksietil selulosa (Permana *et al*, 2021a).

## II.5.3 Hidroksietil selulosa (HEC)



**Gambar 5. Struktur Hidroksietil selulosa (Rowe *et al*, 2009)**

Hidroksietil selulosa (HEC) merupakan hidroksietil eter dari selulosa. HEC merupakan polimer nonionik dan larut air digunakan pada formulasi optalmik dan topikal. HEC digunakan untuk meningkatkan waktu kontak dengan membrane okular, membentuk lapisan yang kental secara kontinu untuk melindungi obat dari eliminasi air mata serta memperpanjang waktu retensi pada permukaan mata (Bakhrushina *et al*, 2020; Bialik *et al*, 2021; Rowe *et al*, 2009).