

SKRIPSI

**PENGARUH PENYIMPANAN TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIK GEL *IN SITU*
THERMOSENSITIVE CEFAZOLIN DAN UJI
AKTIVITAS ANTIBAKTERI SECARA *EX VIVO***

**THE EFFECT OF STORAGE ON THE PHYSICAL
CHARACTERISTICS OF CEFAZOLINE
THERMOSENSITIVE IN-SITU GEL AND EX VIVO
ANTIBACTERIAL ACTIVITY TEST**

Disusun dan diajukan oleh

SRI RESKY HANDAYANI

N011 17 1014



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

**PENGARUH PENYIMPANAN TERHADAP KARAKTERISTIK FISIK GEL
IN SITU THERMOSENSITIVE CEFAZOLIN DAN UJI AKTIVITAS
ANTIBAKTERI SECARA *EX VIVO***

**THE EFFECT OF STORAGE ON THE PHYSICAL CHARACTERISTICS
OF CEFAZOLINE THERMOSENSITIVE IN-SITU GEL AND EX VIVO
ANTIBACTERIAL ACTIVITY TEST**

SKRIPSI

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

SRI RESKY HANDAYANI

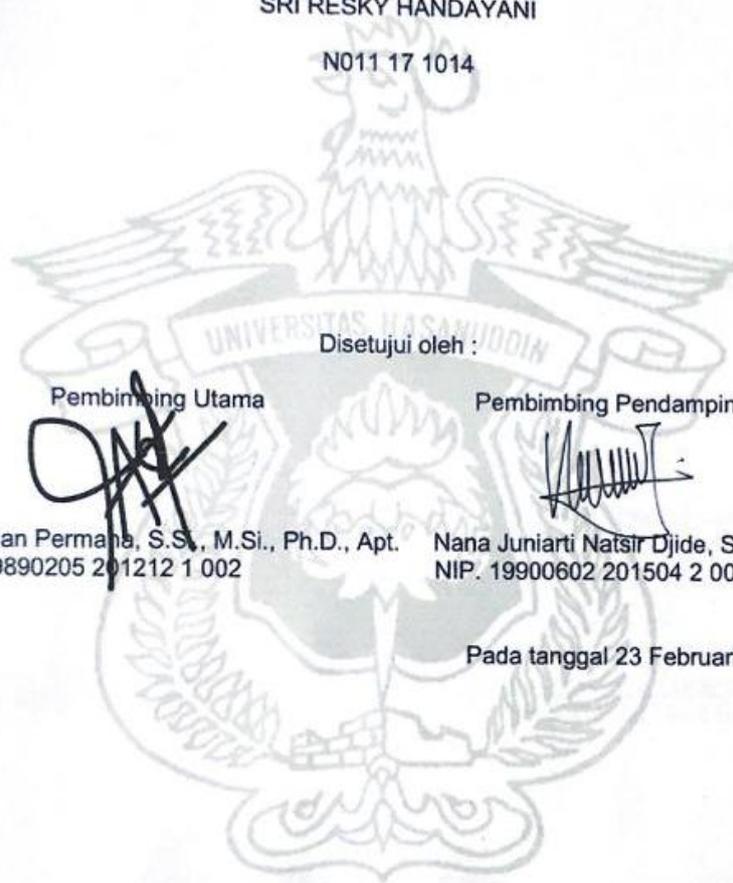
N011 17 1014

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

PENGARUH PENYIMPANAN TERHADAP KARAKTERISTIK FISIK GEL
IN SITU THERMOSENSITIVE CEFAZOLIN DAN UJI AKTIVITAS
ANTIBAKTERI SECARA EX VIVO

SRI RESKY HANDAYANI

N011 17 1014



Disetujui oleh :

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

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

Nana Juniarti Natsir Djide, S.Si., M.Si., Apt.
NIP. 19900602 201504 2 002

Pada tanggal 23 Februari 2021

LEMBAR PENGESAHAN

PENGARUH PENYIMPANAN TERHADAP KARAKTERISTIK FISIK GEL IN SITU THERMOSENSITIVE CEFAZOLIN DAN UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI SECARA EX VIVO

Disusun dan diajukan oleh :

SRI RESKY HANDAYANI
N011 17 1014

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi Fakultas
Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal 25 02 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,



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

Pembimbing Pendamping



Nana Juniarti Natsir Djide, S.Si., M.Si., Apt.
NIP. 19900602 201504 2 002



Ketua Program Studi S1 Farmasi,
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin

Fizan Naini, S.Si., M.Biomed.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19820610 200801 1 012

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Sri Resky Handayani
NIM : N011171014
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa Skripsi dengan judul Pengaruh Penyimpanan Terhadap Karakteristik Fisik Gel *In Situ Thermosensitive* Cefazolin dan Uji Aktivitas Antibakteri Secara *Ex Vivo* adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Skripsi karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 23 Februari 2021

Yang Menyatakan



Sri Resky Handayani

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah, puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas atas berkat, rahmat, dan 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 Ibu Nana Juniarti Natsir Djide, 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 Alm. Syamsuar dan Ibunda Halmiah, atas segala doa, dukungan moril, materil, cinta, kasih sayang, dan selalu memberikan semangat kepada penulis, begitupun untuk saudara penulis, Herana, Heriyanti, Rizka Amelia, dan Mutmainnah, yang telah memberi dukungan kepada penulis dan memberikan motivasi kepada penulis untuk menyelesaikan studi.

Penulis juga mengucapkan terimakasih kepada :

1. Ibu Dr. Risfah Yulianty, S.Si., M.Si., Apt. dan Bapak Muh. Akbar Bahar, S.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., 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 Dra. Rosany Tayeb, M.Si., Apt. selaku penasehat akademik yang telah memberikan banyak nasehat dan arahan selama penulis menempuh studi di Fakultas Farmasi.
4. Laboran Mikrobiologi Fakultas Farmasi Ibu Haslia, S.Si. atas segala ilmu, motivasi, bantuan, dan segala fasilitas yang diberikan selama penulis menempuh studi hingga menyelesaikan penelitian ini.
5. Seluruh Asisten Mikrobiologi dan Asisten Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas segala ilmu dan motivasi yang diberikan kepada penulis.
6. Teman-teman Budubuk (Rumah kedua) selaku sahabat penulis, Dinda Fadillah Jufri, Nur Ilmi Wahyuni, Nur Imrah Maira, Risky Agustia Maqfirah, Indriawati Alwi dan Sri Hidayati, yang tidak berhenti memberikan nasehat kepada penulis ketika penulis sedang ada masalah serta memberikan motivasi agar penulis tidak bermalas-malasan menyelesaikan skripsi ini.
7. Teman-teman Burenk Area (PisGor Pang), Mega Tri Satria, Farhan Zulfadly, Uswati Niswah dan Anisah yang telah memberikan dukungan yang sangat besar kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

8. Teman-teman Korps. Asisten Mikrobiologi 2017 yang dicintai terutama Usmanengsi, Ananda Pratiwi, Hardiana Lestari, Ayu Sri Mulyani dan Luthfiah Fitriyani Pelu, yang telah memberikan ilmu, dukungan dan motivasi kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.
9. Teman-teman DDS *Research Group* yang telah memberikan ilmu yang sangat bermanfaat kepada penulis, dan memberikan dukungan yang sangat besar agar penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
10. Teman-teman angkatan 2017 Farmasi (CLOSTRI17IUM), yang telah memberikan dukungan, semangat, dan pengalaman berharga yang sangat berharga.

Serta 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, 23 Februari 2021

Sri Resky Handayani

ABSTRAK

SRI RESKY HANDAYANI. Pengaruh Penyimpanan Terhadap Karakteristik Fisik Sediaan Gel *In Situ Thermosensitive* Cefazolin dan Uji Aktivitas Antibakteri Secara Ex Vivo (dibimbing oleh Andi Dian Permana dan Nana Juniarti Natsir Djide).

Pengembangan sediaan gel *in situ thermosensitive* cefazolin untuk pemakaian okuler telah dilakukan dan menunjukkan adanya peningkatan profil pelepasan obat yang baik dibandingkan dengan sediaan tetes mata. Namun, belum ada penelitian mengenai efek penyimpanan terhadap profil karakteristik fisik dan efektivitas suatu sediaan. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh penyimpanan terhadap karakteristik fisik gel *in situ thermosensitive* cefazolin dan mengetahui efektivitas antibakteri secara *ex vivo*. Pada penelitian ini, dipilih formula dari penelitian sebelumnya yaitu formulasi yang menunjukkan karakteristik fisik profil pelepasan yang paling baik, penyimpanan dilakukan pada dua suhu yang berbeda yakni 4°C dan 25°C selama 28 hari, masing-masing formula di evaluasi pada hari ke-1,3,5,7,14,21 dan ke-28. Evaluasi yang dilakukan meliputi suhu gelasi, pH, viskositas, kandungan obat. Uji aktivitas antibakteri secara *ex vivo* dilakukan sebelum dan setelah penyimpanan selama 28 hari dibandingkan dengan kontrol berupa formula dari penelitian sebelumnya yang berbentuk tetes mata. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pH, suhu gelasi, dan viskositas tidak dipengaruhi oleh suhu dan lama penyimpanan. Evaluasi kandungan obat menunjukkan bahwa formula stabil pada suhu penyimpanan 4°C namun, terjadi penurunan kandungan obat pada formula setelah penyimpanan di suhu 25°C. Berdasarkan hasil, disimpulkan bahwa waktu dan suhu penyimpanan tidak mempengaruhi suhu gelasi, pH dan viskositas. Kandungan obat secara signifikan dipengaruhi oleh penyimpanan pada suhu 25°C. Pada uji aktivitas antibakteri secara *ex vivo*, formulasi gel *in situ thermosensitive* lebih efektif dalam membunuh *P. aeruginosa* dibandingkan dengan kontrol yang berupa sediaan tetes mata baik sebelum dan setelah 28 hari penyimpanan.

Kata Kunci : Cefazolin, *Ex vivo*, Gel *in situ thermosensitive*, Penyimpanan.

ABSTRACT

SRI RESKY HANDAYANI. Effect of Storage on Physical Properties of Cefazoline Thermosensitive In Situ-Gel and Ex Vivo Antibacterial Activity Test (supervised by Andi Dian Permana and Nana Juniarti Natsir Djide).

The development of cefazolin thermosensitive *in situ* ocular gel has shown a valuable increase in drug release profile compared to the eye drops. However, there had been no studies on the effects of the storage temperature on the physical and the effectiveness of the gel. Therefore, this study aimed to evaluate the effect of storage on the physical and the *ex vivo* antibacterial properties cefazoline thermosensitive *in situ* gel. In this study, formulas were selected from previous studies which showed the best physical, release and retention properties. Storage was carried out at two different temperatures—4°C and 25°C—for 28 days. The pH, gelation temperature, drug content and viscosity were evaluated on the 1,3,5,7,14,21 and 28th days while, *ex vivo* antibacterial activity assay before and after 28 days of storage were compared with the control in the form of a formula from previous studies in the form of eye drops. The results showed that pH, gelation temperature, and viscosity were not affected by temperature and storage time. Evaluation of drug content showed that formula were stable at 4°C storage however, there was a decrease in drug content in formula after storage at 25°C. Based on the results, it was concluded that storage time and temperature did not affect gelation temperature, pH and viscosity. The drug content was significantly affected by storage at 25°C. In the *ex vivo* antibacterial activity test, the *in situ* thermosensitive gel formulation was more effective in killing *P. aeruginosa* compared to the control in the form of eye drops both before and after 28 days of storage.

Keywords: Cefazoline, Ex vivo, Thermosensitive in situ-gel, Storage.

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	3
I.3 Tujuan Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1 Mata	5
II.2 Penyimpanan Obat	11
II.3 Keratitis	12
II.4 Cefazolin	13
II.5 Gel <i>Thermosensitive</i>	16
II.6 Uji Aktivitas Antibakteri	19
II.6 Uraian Bahan	22
BAB III METODE PENELITIAN	27

III.1 Alat dan Bahan	27
III.2 Metode Kerja	27
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	35
IV.1 Suhu Gelasi	36
IV.2 pH	38
IV.3 Viskositas	39
IV.4 Kandungan Obat	42
IV. 5 Uji Aktivitas Antibakteri	44
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	47
V.1 Kesimpulan	47
V.2 Saran	47
DAFTAR PUSTAKA	48
LAMPIRAN	53

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Rancangan formula gel <i>in situ thermosensitive</i>	28
2. Luas area	54
3. Hasil pengujian suhu gelasi	58
4. Hasil pengujian pH	59
5. Hasil pengujian kandungan obat	60
6. Hasil pengujian viskositas	62
7. Hasil pengujian aktivitas antibakteri	64

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Anatomi dan fisiologi mata	5
2. Absorpsi obat melalui kornea	10
3. Rumus struktur cefazolin	13
4. Struktur bakteri Gram negatif dan Gram positif	15
5. Rumus struktur poloxamer	22
6. Mekanisme kerja poloxamer	23
7. Rumus struktur benzalkonium klorida	24
8. Diagram batang suhu gelas	36
9. Diagram batang pH	38
10. Diagram batang viskositas	40
11. Diagram batang kandungan obat	42
12. Diagram batang uji aktivitas antibakteri	44
13. Grafik kurva baku cefazolin	54
14. Kromatogram HPLC cefazolin	55
15. Kornea mata babi	55
16. Aparatus sel difusi Franz	55
17. Hasil uji aktivitas antibakteri gel <i>in situ</i>	56
18. Hasil uji aktivitas antibakteri kontrol tetes mata	56
19. Hasil perhitungan jumlah koloni awal	57
20. Hasil perhitungan jumlah koloni pada kontrol	57

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Skema kerja penelitian	53
2. Pembuatan kurva baku	54
3. Gambar penelitian	55
4. Tabel hasil evaluasi	58
5. Hasil analisis statistika	65

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Keratitis merupakan peradangan pada kornea, biasanya disebabkan oleh infeksi bakteri, jamur, protozoa, atau virus (Zhu *et al.*, 2017). 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). 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).

Salah satu terapi antibiotik untuk keratitis akibat infeksi *P. aeruginosa* ialah cefazolin dengan nilai konsentrasi hambat minimum sebesar ≥ 64 $\mu\text{g/mL}$ (AITuraifi *et al.*, 2019). Cefazolin tersedia dalam bentuk tetes mata dengan dosis 3,5 mg/mL (USP-NF, 2015). Sediaan tetes mata tidak dapat menjamin bioavailabilitas yang baik karena: 1) memiliki frekuensi

penggunaan yang sering sehingga terapi sangat bergantung pada kepatuhan pasien (Ubani-Ukoma *et al.*, 2019), 2) adanya mekanisme proteksi dari mata yang dapat mengurangi kontak obat dengan area mata sehingga menghasilkan bioavailabilitas yang buruk dari obat tersebut (Jain *et al.*, 2016).

Sistem gel *in situ thermosensitive* adalah salah satu 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). Penelitian Tuany (2020) menunjukkan bahwa sistem gel *thermosensitive* dari cefazolin dapat diformulasi dengan menggunakan kombinasi Poloxamer 407 dan Poloxamer 188 dan menunjukkan hasil evaluasi karakteristik fisik, uji permeasi, serta retensi kornea yang baik dibandingkan formula dengan kombinasi polimer yang lainnya.

Salah satu hal yang perlu diperhatikan adalah sistem penyimpanan sediaan obat. Penyimpanan dapat dilakukan berdasarkan kategori suhu dan stabilitas. Menurut Kodym *et al.*, (2012), sediaan tetes mata cefazolin mengalami degradasi pada hari ke-9 sampai 15 setelah penyimpanan di suhu ruang. Penelitian Ratprasatporn *et al.*, (2019) menunjukkan bahwa sediaan tetes mata cefazolin mengalami degradasi secara signifikan setelah 28 hari penyimpanan pada suhu ruang. Menurut Valiev *et al.*, (2015), cefazolin tidak stabil setelah 14 hari penyimpanan pada suhu

ruang dan mengalami degradasi sebanyak 20% setelah 7 hari penyimpanan pada suhu 40°C. Oleh karena itu, berdasarkan hal tersebut penting dilakukan pengujian terhadap suhu dan waktu penyimpanan suatu sediaan untuk mengetahui kestabilan dari karakteristik fisik sediaan tersebut. Suhu dan waktu penyimpanan dapat mempengaruhi kestabilan sifat fisik (misalnya viskositas dan kekuatan gel) serta efektivitas sediaan. Selain itu, pada penelitian sebelumnya hanya dilakukan uji *in vitro*. Uji *ex vivo* menggunakan model infeksi pada kornea mata secara biokimia dan biofisika dapat memberikan umpan balik yang bermanfaat dengan cara yang lebih efisien dalam segi waktu dan biaya (Marlo *et al.*, 2017). Hingga saat ini, belum ada evaluasi karakteristik fisik gel *in situ* setelah penyimpanan dan uji aktivitas antibakteri secara *ex vivo*.

Berdasarkan uraian di atas penelitian ini berfokus pada pengaruh waktu dan suhu penyimpanan terhadap karakteristik fisik dari sediaan cefazolin gel *in situ thermosensitive* dan uji aktivitas antibakteri dari sediaan cefazolin gel *in situ thermosensitive* pada model infeksi kornea secara *ex vivo*.

I.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh waktu dan suhu penyimpanan terhadap karakteristik fisik dari sediaan cefazolin gel *in situ thermosensitive*?
2. Bagaimana suhu penyimpanan yang tepat untuk sediaan cefazolin gel *in situ thermosensitive*?

3. Bagaimana aktivitas antibakteri dari sediaan cefazolin gel *in situ thermosensitive* secara *ex vivo* terhadap *P. aeruginosa* penyebab keratitis?

I.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui pengaruh waktu dan suhu penyimpanan terhadap karakteristik fisik dari sediaan cefazolin gel *in situ thermosensitive*.
2. Untuk mengetahui suhu penyimpanan yang tepat dari sediaan cefazolin gel *in situ thermosensitive*.
3. Untuk mengetahui aktivitas antibakteri dari sediaan cefazolin gel *in situ thermosensitive* secara *ex vivo* terhadap *P. aeruginosa* penyebab keratitis.

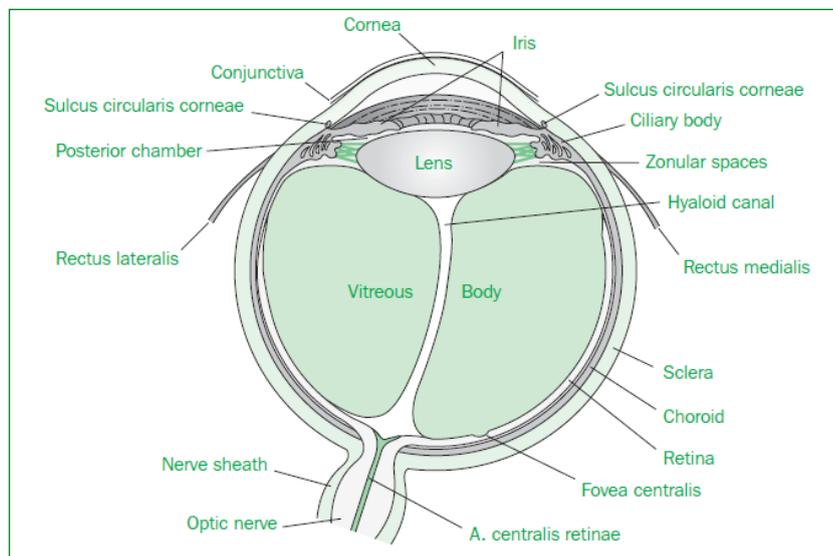
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Mata

II.1.1. Anatomi dan fisiologi mata

Mata terdiri dari beberapa bagian utama antara lain : Konjungtiva, Kornea dan Cairan Lakrimal (Jones, 2008).



Gambar 1. Anatomi mata (Jones, 2008)

A. Konjungtiva

Konjungtiva terletak di sisi mata dan bergabung ke kornea dan kelopak mata. Luas permukaan konjungtiva besar (sekitar 18 cm²). Konjungtiva membantu memproduksi dan memelihara lapisan air mata. Permeabilitas konjungtiva terhadap difusi agen terapeutik lebih besar daripada kornea (Jones, 2008).

B. 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 okuler 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 (Jones, 2008).

C. Kornea

Kornea terdiri dari tiga lapisan:

1. Epitel : berlapis-lapis epitel yang kaya akan lipid
2. Stroma : matriks berair yang terdiri dari kolagen dan keratosit
3. Endotel : epitel sel tunggal yang kaya lipid menjaga hidrasi kornea.

Difusi obat ke dalam dalam mata dikendalikan oleh kornea, difusi terjadi melalui rute paraselular (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. Dalam beberapa kasus, kejernihan dapat ditingkatkan dengan penyaringan.

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

Tonisitas mengacu pada tekanan osmotik yang diberikan oleh garam dalam larutan berair. Suatu larutan oftalmik dikatakan isotonik dengan larutan lain ketika besarnya sifat koligatif larutan tersebut sama. Suatu larutan mata dianggap isotonik ketika tonisitasnya sama dengan larutan natrium klorida 0,9% (290 mOsm). Namun, tekanan osmotik dari cairan intraokuler sedikit lebih tinggi dibandingkan air mata yaitu sekitar 305 mOsm.

e. Viskositas

Larutan oftalmik dan suspensi tetes mata dapat mengandung polimer peningkat viskositas untuk mengentalkan lapisan air mata dan meningkatkan waktu kontak kornea serta mengurangi laju drainase air mata. Namun agen peningkat viskositas memiliki beberapa kelemahan karena kadang-kadang menghasilkan penglihatan kabur dan dapat meninggalkan residu pada kelopak mata. Efek-efek ini paling sering terlihat pada kisaran viskositas yang lebih tinggi. Viskositas yang ditambahkan dapat membuat penyaringan lebih sulit terutama untuk filter berpori kecil yang digunakan untuk mensterilkan larutan.

II.1.3. Keuntungan dan kekurangan sediaan okuler (Jones, 2008)

a. Keuntungan

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

b. Kekurangan

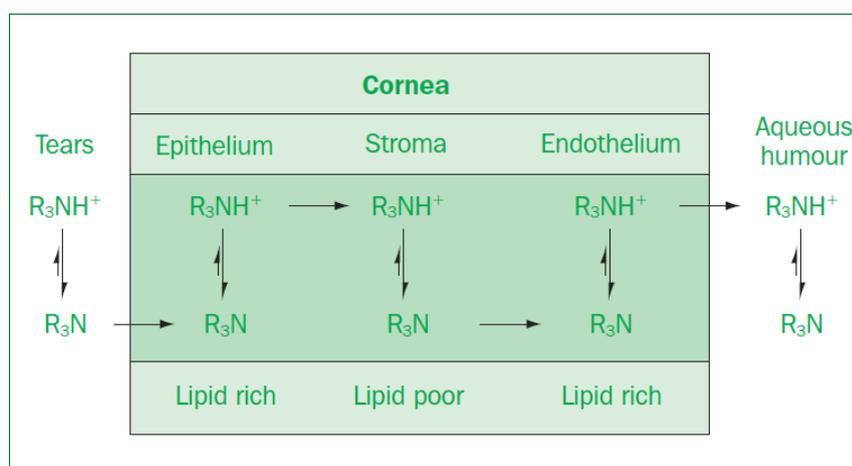
1. Retensi obat di tempat kerja relatif buruk, terutama disebabkan oleh volume air mata yang rendah (7 μL untuk mata yang berkedip, 30 μL untuk mata yang tidak berkedip). Volume dari dua tetes formulasi larutan adalah sekitar 100 μL dan oleh karena itu

sebagian besar dosis yang diaplikasikan hilang baik melalui tumpahan ke wajah atau melalui saluran lakrimal. Selain itu, waktu retensi larutan yang diaplikasikan pada permukaan mata buruk. Sebagai contoh, telah dilaporkan bahwa setelah pemberian larutan pilocarpine ke mata, penghilangan larutan dari daerah prekorneal mata terjadi dalam waktu kurang dari 2 menit, menghasilkan penyerapan sekitar 1% dari dosis awal obat yang diaplikasikan. Oleh karena itu, untuk mengatasi kekurangan ini, pasien diharuskan untuk mengaplikasikan formulasi larutan okuler (mengandung agen terapi konsentrasi tinggi) secara teratur, yang tidak nyaman dan dapat menyebabkan ketidakpatuhan pasien. Kekurangan ini telah menginspirasi para ilmuwan farmasi untuk menyusun strategi dimana retensi obat dalam wilayah prekorneal dapat ditingkatkan.

2. Formulasi okuler harus steril dan oleh karena itu diperlukan spesialis dalam pembuatan bentuk sediaan ini.
3. Efek samping lokal dapat dialami pada bentuk sediaan okuler (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.
4. Pengaplikasian formulasi salep pada mata dapat menyebabkan penglihatan kabur sementara.

II.1.4. Absorpsi obat melalui kornea

Rute utama untuk absorpsi obat dalam penghantaran obat pada mata adalah melalui penetrasi transkornea. Obat yang diberikan melalui rute okuler harus melewati hambatan prekornea, lapisan air mata, dan konjungtiva sebelum mencapai penghalang anatomi kornea. Rintangan prekursor ini memperlambat penetrasi bahan aktif ke mata. Produksi air mata, mekanisme fisiologis pelindung, mengurangi konsentrasi efektif obat yang kontak dengan kornea karena peningkatan tumpahan, pengenceran obat, percepatan pembersihan, dan pengikatan molekul obat dengan protein air mata. Adanya penyangga asam karbonat dan asam organik lemah yang terdapat dalam air mata juga mempengaruhi tingkat bentuk obat yang terionisasi dan tidak terionisasi sehingga mempengaruhi bioavailabilitasnya (Mundada and Avari, 2009).



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

II.2. Penyimpanan obat

Penyimpanan obat adalah suatu kegiatan pengamanan terhadap obat-obatan yang diterima agar aman, terhindar dari kerusakan fisik maupun kimia dan mutunya tetap terjamin. Penyimpanan obat yang tidak tepat dapat menurunkan efektivitas dan merusak produk obat (BPOM, 2015). Menurut Plumb (2018), masa simpan obat yang telah digunakan tidak sama lagi dengan tanggal kadaluarsanya, maka dari itu penyimpanan obat menjadi perhatian, untuk sediaan mata hanya bisa digunakan maksimum 30 hari setelah segel dibuka.

Suhu dan lama waktu penyimpanan suatu produk sediaan menjadi faktor penting yang mempengaruhi stabilitas suatu produk, dengan adanya perubahan suhu dan serta lama waktu penyimpanan yang berbeda pada suatu produk dapat mempengaruhi stabilitas sifat fisik dan efektivitas dari zat aktif yang terkandung dalam sediaan, apabila suatu sediaan disimpan pada suhu yang tidak sesuai akan menimbulkan adanya perubahan sifat fisik dan efektivitas dari suatu sediaan sehingga sediaan menjadi tidak stabil pada kurun waktu penyimpanan tertentu (Steffen *et al*, 2010).

Suhu penyimpanan obat dibagi menjadi 4 kelompok, yakni:

1. Penyimpanan suhu beku (-20° dan -10° C) yang umumnya digunakan untuk menyimpan vaksin
2. Penyimpanan suhu dingin (2° – 8° C)
3. Penyimpanan suhu sejuk (8° – 15° C), dan
4. Penyimpanan suhu kamar (15° – 30° C)

Pengelompokan berdasarkan kestabilan suhu ruang ini harus disesuaikan dengan instruksi penyimpanan yang tertera di kemasan obat.

II.3. Keratitis

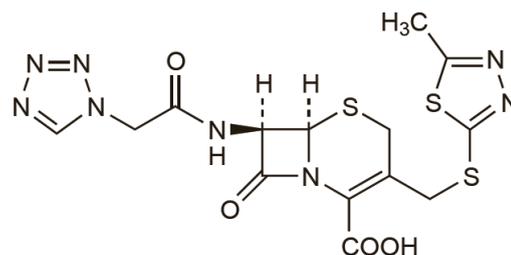
Penyakit kornea merupakan penyebab utama kebutaan di seluruh dunia, terutama mempengaruhi populasi yang tinggal di daerah pinggiran. Kekeruhan kornea, yang sebagian besar disebabkan oleh infeksi keratitis, adalah penyebab utama keempat kebutaan secara global dan bertanggung jawab atas 10% gangguan penglihatan yang dapat dihindari di negara-negara yang paling tidak berkembang di dunia (Austin *et al.*, 2017). 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. Pengaruh geografis dari keratitis mikroba secara ekonomi telah dikaitkan dengan pemakaian lensa kontak. 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).

Faktor risiko umum untuk keratitis infeksi termasuk trauma okuler, pemakaian lensa kontak, operasi okuler, penyakit permukaan okuler yang sudah ada sebelumnya, kelainan bentuk kelopak mata, kerusakan kornea,

penggunaan steroid topikal kronis (Wong *et al.*, 2012). *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, setelah *Fusarium* spp., 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.4. Cefazoline



Gambar 3. Struktur Cefazolin (Sweetman, 2009)

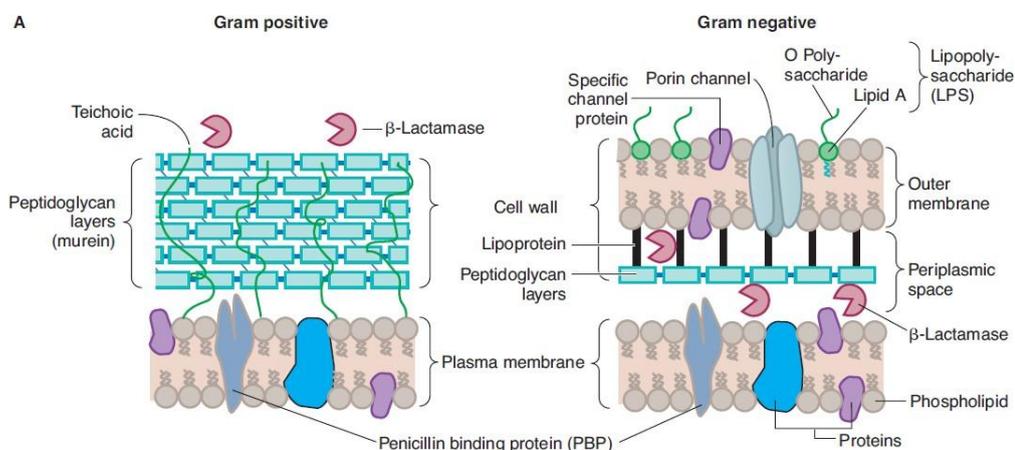
Cefazoline berbentuk serbuk putih, hampir tidak berbau, kristal, atau padatan putih. Mudah larut dalam air, dalam natrium klorida 0,9%, dan dalam larutan glukosa; sangat sedikit larut dalam alkohol; praktis tidak larut dalam kloroform dan eter. pH larutan dalam air yang mengandung

setara dengan cefazolin 10% adalah antara 4,0 dan 6,0. Simpan 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). Cefazolin dalam larutan air 1% inkompatibel dengan thiomersal pada konsentrasi lebih dari 0,003%, benzalkonium klorida pada konsentrasi lebih dari 0,005% atau klorheksidin diasetat pada konsentrasi 0,01%. 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).

Dinding sel bakteri sangat penting untuk pertumbuhan dan perkembangan normal mereka. Peptidoglikan adalah komponen heteropolimerik dari dinding sel yang memberikan stabilitas mekanis yang kaku berdasarkan struktur kisi-kisi yang sangat saling terkait (Gambar 4.). Pada mikroorganisme gram positif, dinding selnya setebal 50-100 molekul, tetapi pada bakteri gram negatif tebalnya hanya 1 atau 2

molekul.



Gambar 4. Perbandingan struktur dan komposisi dinding sel bakteri Gram positif dan Gram negatif (Brunton *et al*, 2006)

Biosintesis peptidoglikan melibatkan ~ 30 enzim bakteri dan dalam tiga tahap. Tahap pertama, pembentukan prekursor, terjadi di sitoplasma. Produk, uridine diphosphate (UDP) - acetylmuramyl-pentapeptide, terakumulasi dalam sel ketika tahap sintetik selanjutnya dihambat. Selama reaksi tahap kedua, UDP-acetylmuramyl- pentapeptide dan UDP-acetylglucosamine dihubungkan (dengan pelepasan nukleotida uridin) untuk membentuk polimer panjang. Tahap ketiga dan terakhir melibatkan penyelesaian ikatan silang. Ini dilakukan oleh glikosiltransferase peptidoglikan di luar membran sel gram positif dan dalam ruang periplasma bakteri gram negatif. Ini adalah langkah terakhir dalam sintesis peptidoglikan yang dihambat oleh antibiotik β -laktam (Brunton *et al.*, 2006).

II.5. 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 (Chavan and Vyas, 2017). 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 (Mohanty *et al.*, 2018).

Gelasi terjadi melalui ikatan silang rantai polimer yang dapat dicapai dengan pembentukan ikatan kovalen (ikatan silang kimia) atau pembentukan ikatan non-kovalen (ikatan silang fisik). Sistem pembentukan gel *in situ* dapat digambarkan sebagai larutan dengan viskositas rendah yang mengalami transisi fase dalam *cul-de-sac* konjungtiva untuk membentuk gel viskoelastik karena perubahan konformasi polimer dalam menanggapi lingkungan fisiologis. Laju pembentukan gel *in situ* penting karena antara pemberian di mata dan sebelum gel yang kuat terbentuk, larutan atau gel yang lemah dihasilkan oleh mekanisme cairan mata. Baik polimer alami maupun sintetis dapat digunakan untuk pembuatan gel *in situ* (Majeed and Khan, 2019).

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 aplikasikan in situ pada okuler, formulasi harus jernih, transparan dan tidak berwarna. Seharusnya tidak menghalangi penglihatan normal. Pengotor seperti partikel tidak boleh ada, karena dapat menyebabkan iritasi pada jaringan mata.
- 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. Karena laju geser dan pergerakan jaringan sangat tinggi di beberapa bagian tubuh maka cairan viskoelastik dengan viskositas yang tinggi dalam kondisi laju geser rendah dan rendah dalam kondisi geser tinggi lebih disukai.
- 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 okuler: Polimer harus biokompatibel dan ditoleransi dengan baik dengan jaringan okuler. 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 preparasi berulang dan produksi 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.6. Uji aktivitas antibakteri

Antibakteri adalah senyawa yang digunakan untuk mengendalikan pertumbuhan bakteri yang bersifat merugikan. Pengendalian pertumbuhan mikroorganisme bertujuan untuk mencegah penyebaran penyakit dan infeksi, membasmi mikroorganisme pada inang yang terinfeksi, dan mencegah pembusukan serta perusakan bahan oleh mikroorganisme (Pinnock *et al*, 2017).

Mekanisme penghambatan terhadap pertumbuhan bakteri oleh senyawa antibakteri dapat berupa perusakan dinding sel dengan cara menghambat pembentukannya atau mengubahnya setelah selesai terbentuk, perubahan permeabilitas membran sitoplasma sehingga

menyebabkan keluarnya bahan makanan dari dalam sel, perubahan molekul protein dan asam nukleat, penghambatan kerja enzim, dan penghambatan sintesis asam nukleat dan protein. Di bidang farmasi, bahan antibakteri dikenal dengan nama antibiotik, yaitu suatu substansi kimia yang dihasilkan oleh mikroba dan dapat menghambat pertumbuhan mikroba lain. Senyawa antibakteri dapat bekerja secara bakteriostatik, bakteriosidal, dan bakteriolitik (Pinnock *et al*, 2017).

Menurut Zhu *et al* (2017), berdasarkan sifat toksisitas selektifnya, senyawa antimikrobia mempunyai 3 macam efek terhadap pertumbuhan mikrobia yaitu:

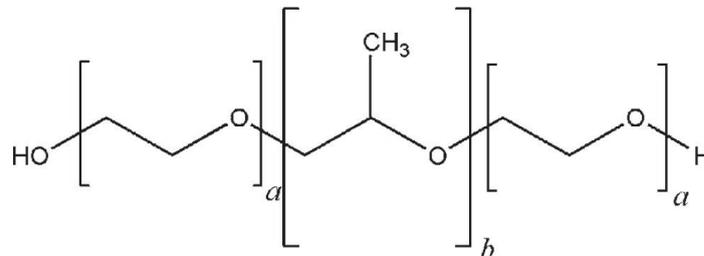
1. Bakteriostatik memberikan efek dengan cara menghambat pertumbuhan tetapi tidak membunuh. Senyawa bakterostatik seringkali menghambat sintesis protein atau mengikat ribosom. Hal ini ditunjukkan dengan penambahan antimikrobia pada kultur mikrobia yang berada pada fase logaritmik. Setelah penambahan zat antimikrobia pada fase logaritmik didapatkan jumlah sel total maupun jumlah sel hidup adalah tetap.
2. Bakteriosidal memberikan efek dengan cara membunuh sel tetapi tidak terjadi lisis sel atau pecah sel. Hal ini ditunjukkan dengan penambahan antimikrobia pada kultur mikrobia yang berada pada fase logaritmik. Setelah penambahan zat antimikrobia pada fase logaritmik didapatkan jumlah sel total tetap sedangkan jumlah sel hidup menurun.

3. Bakteriolitik menyebabkan sel menjadi lisis atau pecah sel sehingga jumlah sel berkurang atau terjadi kekeruhan setelah penambahan antimikroba. Hal ini ditunjukkan dengan penambahan antimikroba pada kultur mikroba yang berada pada fase logaritmik. Setelah penambahan zat antimikroba pada fase logaritmik, jumlah sel total maupun jumlah sel hidup menurun. Mekanisme penghambatan antibakteri dapat dikelompokkan menjadi lima, yaitu menghambat sintesis dinding sel mikroba, merusak keutuhan dinding sel mikroba, menghambat sintesis protein sel mikroba, menghambat sintesis asam nukleat, dan merusak asam nukleat sel mikroba (Pinnock *et al*, 2017).

Uji aktivitas antibakteri dari formulasi okuler dapat dilakukan secara *ex vivo* dengan model infeksi pada kornea mata. Model hewan *in vivo*, kultur sel *in vitro* dan model *ex vivo* telah digunakan untuk menyelidiki berbagai aspek penyakit ini, termasuk patogen isitas dan strategi pengobatan (Madhu *et al* 2018). Model jaringan *ex vivo* yang lebih baik secara biokimia dan biofisik dapat memberikan umpan balik yang bermanfaat dengan cara yang lebih efisien waktu dan biaya (Marlo *et al.*, 2017). Uji aktivitas antibakteri secara *ex vivo* salah satunya dengan cara membuat model infeksi kemudia membandingkan jumlah koloni awal sebelum pengaplikasian zat antibakteri dan setelah pengaplikasian.

II.7. Uraian Bahan

II.7.1. Poloxamer



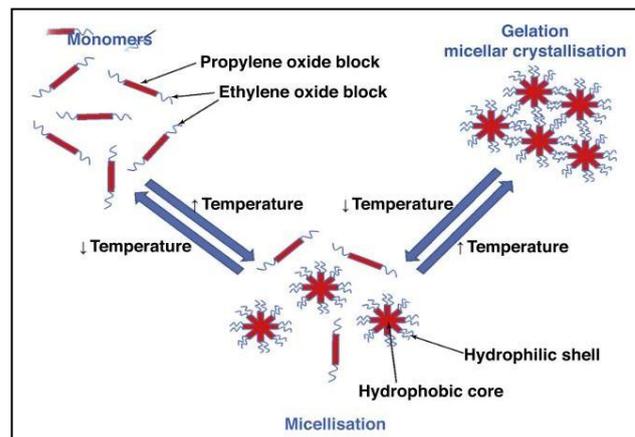
Gambar 5. Struktur Poloxamer (Rowe *et al.*, 2009)

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 407 (P407) dan Poloxamer 188 (P188) adalah jenis Poloxamer yang paling umum digunakan dalam pemberian obat mata karena kelarutannya yang baik dalam air, kejernihan larutannya, viskositas yang bergantung pada konsentrasi, sifat penipisan geser dari larutannya, dan keamanannya ke jaringan mata (Soliman *et al.*, 2019).

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

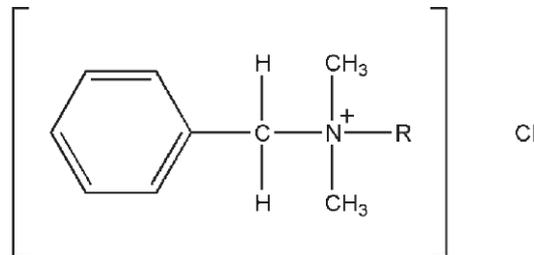
waktu tinggal obat, dapat memberikan gel transparan dan tidak berwarna. Larutan berair pekat dari Poloxamer membentuk gel termoreversibel (Majeed and Khan, 2019).



Gambar 6. 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. (Soliman *et al.*, 2019).

II.7.2. Benzalkonium klorida



Gambar 7. Struktur benzalkonium klorida (Rowe *et al.*, 2009)

Benzalkonium klorida adalah senyawa amonium kuaterner 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.7.3. 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).