

SKRIPSI

PENGARUH KONSENTRASI POLOXAMER 407 TERHADAP KARAKTERISTIK FISIK DAN PROFIL PELEPASAN NANOKRISTAL ITRAKONAZOL DALAM FORMULASI GEL MATA *IN SITU* *THERMOSENSITIVE*

EFFECT OF POLOXAMER 407 CONCENTRATION ON PHYSICAL CHARACTERISTICS AND RELEASE PROFILES OF ITRACONAZOLE NANOCRYSTAL IN *IN SITU* THERMOSENSITIVE EYE GEL FORMULATION

Disusun dan diajukan oleh

**PATRICIA LAYADI
N011 17 1314**



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

**PENGARUH KONSENTRASI POLOXAMER 407 TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIK DAN PROFIL PELEPASAN NANOKRISTAL
ITRAKONAZOL DALAM FORMULASI GEL MATA *IN SITU*
*THERMOSENSITIVE***

**EFFECT OF POLOXAMER 407 CONCENTRATION ON PHYSICAL
CHARACTERISTICS AND RELEASE PROFILE OF ITRACONAZOLE
NANOCRYSTAL IN *IN SITU* THERMOSENSITIVE EYE GEL
FORMULATION**

SKRIPSI

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

**PATRICIA LAYADI
N011 17 1314**

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

**PENGARUH KONSENTRASI POLOXAMER 407 TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIK DAN PROFIL PELEPASAN NANOKRISTAL
ITRAKONAZOL DALAM FORMULASI GEL MATA *IN SITU*
THERMOSENSITIVE**

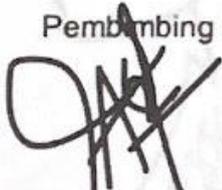
PATRICIA LAYADI

N011 17 1314

Disetujui oleh :

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping



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



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

Pada tanggal 09 Februari 2021

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

**PENGARUH KONSENTRASI POLOXAMER 407 TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIK DAN PROFIL PELEPASAN NANOKRISTAL
ITRAKONAZOL DALAM FORMULASI GEL *IN SITU*
THERMOSENSITIVE**

Disusun dan diajukan oleh

**PATRICIA LAYADI
N011 17 1314**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin pada tanggal 09 Februari 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,



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

Pembimbing Pendamping.



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

Ketua Program Studi,



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

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini ;

Nama : Patricia Layadi
NIM : N011171314
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa Skripsi dengan judul "Pengaruh Konsentrasi Poloxamer 407 Terhadap karakteristik Fisik dan Profil Pelepasan Nanokristal Itrakonazol dalam Formulasi Gel *In Situ Thermosensitive*" adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari Skripsi karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 09 Februari 2021



Patricia Layadi

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena atas berkat dan rahmatnya, maka skripsi ini dapat selesai. Berkat bantuan dari berbagai pihak sehingga skripsi ini dapat diselesaikan, walaupun terdapat berbagai hambatan dan rintangan dalam penyusunan skripsi ini, penulis dapat melewati segala hambatan dengan baik, sehingga skripsi ini dapat selesai. Oleh karena itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. selaku pembimbing utama dalam penyusunan skripsi ini, yang telah memberikan waktu, tenaga, perhatian, serta selalu memberikan masukan dan semangat kepada penulis dalam penyusunan skripsi ini.
2. Bapak Achmad Himawan, S.Si., M.Si., Apt. selaku pembimbing pendamping yang selalu meluangkan waktu, bimbingan, arahan, dan semangat kepada penulis, sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
3. Orang tua penulis, serta saudara-saudara penulis, yang telah memberikan dukungan selama tahap penyusunan skripsi ini.
4. Prof. Dr. rer-nat. Marianti A. Manggau, Apt. dan Ibu Sandra Aulia Mardikasari, S.Si., M.Farm., Apt. selaku tim penguji yang telah meluangkan waktu dan tenaga serta, memberikan berbagai saran yang membangun dalam penyusunan skripsi ini.
5. Dekan dan para Wakil Dekan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin, serta seluruh staf dosen dan pegawai Fakultas Farmasi Universitas

6. Hasanuddin yang telah memberikan bantuan tenaga, ilmu, serta fasilitas yang menunjang penyelesaian skripsi ini.
7. Ibu Yusnita Rifai, S.Si., M.Pharm., Ph.D., Apt. selaku penasehat akademik yang telah memberikan ilmu, nasehat, serta bimbingan selama penulis menjadi mahasiswa di Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin.
8. Kak Emilia Utomo, yang tidak pernah lelah memberikan masukan, saran dan ilmu yang sangat bermanfaat bagi penulis dalam penyusunan skripsi ini.
9. Vidyakhanti Wiryady, selaku teman terbaik yang selalu menemani dan memberikan dukungan, masukan, bantuan, serta berbagi keluh-kesah, suka, maupun duka selama berada di Fakultas Farmasi.
10. Seluruh Asisten Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin atas segala ilmu, waktu, dan dukungan yang sangat mmebantu dalam penyelesaian skripsi ini.
11. Teman-teman Anak Basket, selaku tempat bagi penulis untuk mencurahkan segala keluh-kesah, canda tawa, dan kebersamaan dalam menjalani perkuliahan dan praktikum di Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin dan telah memberikan penulis semangat untuk menjalani perkuliahan.
12. Teman-teman *DDS Research Group*, yang memberikan saran dan informasi-informasi yang sangat membantu kepada penulis, serta Sri Resky Handayani, yang selalu menemani dan membantu penulis dalam penyelesaian penelitian pada skripsi ini.

13. Teman-teman angkatan 2017 (CLOSTRIDIUM), Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin atas kebersamaan, semangat, ilmu, dan kenangan yang diperoleh penulis selama 4 tahun berada di Fakultas Farmasi.

14. Seluruh pihak yang tidak sempat disebutkan namanya satu per satu dan telah membantu penulis dalam penyelesaian skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan adanya saran maupun tanggapan dari berbagai pihak sehingga dapat menjadikan skripsi ini ke arah yang lebih baik. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat demi pengembangan ilmu pengetahuan dan dipergunakan sebaik-baiknya.

Makassar, 09 Februari 2021



Patricia Layadi

ABSTRAK

PATRICIA LAYADI Pengaruh Konsentrasi Poloxamer 407 Terhadap Karakteristik Fisik Dan Profil Pelepasan Nanokristal Itrakonazol Dalam Formulasi Gel Mata *In Situ Thermosensitive* (dibimbing oleh Andi Dian Permana dan Achmad Himawan)

Keratitis mikotik merupakan penyakit pada mata yang disebabkan oleh fungi. Itrakonazol (ITRA) merupakan obat antifungi golongan azole yang digunakan sebagai terapi keratitis mikotik. Namun, ITRA memiliki masalah kelarutan yang rendah dalam air. Selain itu, rendahnya waktu kontak obat pada sediaan tetes mata konvensional mengakibatkan bioavailabilitas obat yang rendah. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh konsentrasi poloxamer 407 terhadap karakteristik fisik sediaan dan profil pelepasan obat pada gel mata *in situ thermosensitive* nanokristal itrakonazol. Dalam penelitian ini, digunakan poloxamer dengan konsentrasi 18% (F1), 19% (F2), 20% (F3), 21% (F4), dan 22% (F5). Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan pada karakteristik fisik sediaan gel mata *in situ* seperti suhu gelasi, pH, viskositas, serta pelepasan obat terkait dengan konsentrasi poloxamer dalam sediaan. Berdasarkan penelitian ini, diketahui F3 memperlihatkan hasil retensi *ex vivo* obat yang paling tinggi pada kornea, yaitu $1,958 \pm 0,09$ mg pada 24 jam, dengan suhu gelasi $34,00 \pm 2,00$ °C. Profil okularkinetika seperti AUC, MRT, dan C_{max} juga mengalami peningkatan yang jauh lebih tinggi pada F3, yaitu $86,883 \pm 1,85$ µg.jam/mL, $18,077 \pm 0,31$ jam, dan $4,761 \pm 0,12$ µg/mL. Dapat disimpulkan bahwa penambahan poloxamer 407 sebesar 20% menunjukkan karakteristik fisik yang paling baik dan meningkatkan waktu kontak obat pada mata.

Kata kunci : gel *in situ thermosensitive*, keratitis mikotik, nanokristal itrakonazol, poloxamer 407

ABSTRACT

PATRICIA LAYADI effect of poloxamer 407 concentration to physical characterization and itraconazole nanocrystal release profile in *in situ* thermosensitive eye gel formulation (supervised by Andi Dian Permana and Achmad Himawan)

Mycotic keratitis is a disease of the eye caused by a fungus. Itraconazole (ITRA) is an azole class of antifungal drugs used as a therapy for mycotic keratitis. However, ITRA has low water solubility. Other than that, low drug contact time in conventional eye drops resulting in low drug bioavailability. This study aims to analyze the effect of poloxamer 407 concentration on the physical characteristics of the preparation and the drug release profile of *in situ* thermosensitive eye gel of itraconazole nanocrystals. In this study, poloxamer with concentrations of 18% (F1), 19% (F2), 20% (F3), 21% (F4), and 22% (F5) were used. The results showed that there were significant differences in the physical characteristics of *in situ* eye gel preparations such as gelation temperature, pH, viscosity, and drug release related to the concentration of poloxamer in the preparation. Based on this research, it is known that F3 shows the highest *ex vivo* drug retention results in the cornea, which was 1.958 ± 0.09 mg at 24 hours, with a gelation temperature of 34.00 ± 2.00 °C. The ocularkinetic profiles such as AUC, MRT, and Cmax also experienced a much higher increase at F3, which were 86.883 ± 1.85 µg.hr / mL, 18.077 ± 0.31 hours, and 4.761 ± 0.12 µg / mL. It can be concluded that addition of poloxamer 407 by 20% showed the best physical characteristics and increase the drug contact time in eye

Kata kunci : *in situ* thermosensitive gel, mycotic keratitis, nanocrystal of itraconazole, poloxamer 407

DAFTAR ISI

	halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang	1
I.2. Rumusan Masalah	4
I.3. Tujuan Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1. Mata	5
II.2. Keratitis Mikotik	10
II.3. Itrakonazol	11
II.4. Nanokristal	12
II.5. Gel <i>Thermosensitive</i>	12
II.6. Uraian Bahan	13
BAB III METODE PENELITIAN	16
III.1. Alat dan Bahan	16

	halaman
III.2. Metode Kerja	16
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	24
IV.1. Karakteristik Gel <i>In Situ Thermosensitive</i>	24
IV.2. Suhu Gelasi	26
IV.3. pH	28
IV.4. Viskositas	31
IV.5. Permeasi <i>Ex Vivo</i>	34
IV.6. Retensi <i>Ex Vivo</i>	36
IV.7. Okularkinetik <i>Ex Vivo</i>	37
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	41
V.1. Kesimpulan	41
V.2. Saran	41
DAFTAR PUSTAKA	42
LAMPIRAN	46

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
Tabel 1. Rancangan formula gel thermosensitive NK-ITRA	19
Tabel 2. Hasil profil kinetika F3 dan kontrol	38

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Anatomi mata	5
2. Ilustrasi absorpsi obat melalui kornea	9
3. Struktur kimia itrakonazol	11
4. Model difusi sel franz	20
5. Sediaan gel <i>in situ thermosensitive</i> NK-ITRA	25
6. Sediaan gel <i>in situ thermosensitive</i> ITRA murni	26
7. Hasil evaluasi suhu gelasi	27
8. Hasil evaluasi pH sediaan	29
9. Hasil evaluasi viskositas	31
10. Hasil uji permeasi secara <i>ex vivo</i>	34
11. Hasil uji retensi <i>ex vivo</i>	36
12. Hasil okularkinetik <i>ex vivo</i> F3 dan kontrol	37
13. Kurva baku 1	48
14. Kurva baku 2	48
15. Gel <i>in situ</i> setelah mengalami gelasi	49
16. Kornea babi	49
17. Apparatus difusi sel franz	49
18. Kromatogram HPLC	50

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Skema kerja penelitian	46
2. Kurva baku	48
3. Gambar penelitian	49
4. Hasil analisis HPLC	50
5. Perhitungan	51
6. Tabel hasil evaluasi	55
7. Data hasil analisis statistika	66
8. Data hasil analisis pksolver	84

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Keratitis merupakan inflamasi pada bagian kornea mata yang memiliki gejala seperti edema kornea, infiltrasi seluler, dan kongesti silia. Infeksi keratitis dapat disebabkan oleh bakteri, fungi, maupun virus (Jaiswal, Kumar and Pathak, 2015). Beberapa obat antifungi telah digunakan dalam mengatasi masalah keratitis, salah satunya adalah itrakonazol (ITRA). ITRA merupakan salah satu obat antifungi golongan triazole yang sering digunakan dalam terapi *mycotic* keratitis karena memiliki aktivitas spektrum yang lebih luas jika dibandingkan dengan golongan imidazole (Sahay *et al.*, 2019). ITRA juga lebih dipilih karena tingkat resistensi yang lebih rendah dibandingkan golongan azole lainnya seperti ketokonazol, vorikonazol, dan flukonazol (Permana *et al.*, 2020).

ITRA digunakan dalam terapi keratitis secara oral dengan dosis 200 mg ataupun secara lokal pada mata dengan konsentrasi 1% (10 mg/mL) (Sahay *et al.*, 2019). Sediaan ITRA tersedia dalam penggunaan terapi sistemik dan topikal. Sediaan topikal yang ada berupa larutan tetes mata dan salep mata. Namun, sediaan salep mata ITRA tidak tersedia secara universal dan hanya tersedia di Amerika Serikat. Sehingga sediaan yang beredar dengan luas hanya sediaan oral maupun injeksi. Permasalahan yang sering muncul pada formulasi sediaan mata ITRA yaitu laju penetrasi yang lama ke dalam mata,

bioavailabilitas yang rendah, dan eliminasi obat oleh air mata (Jaiswal, Kumar

and Pathak, 2015). ITRA juga memiliki masalah berupa kelarutan dalam air yang sangat buruk, yaitu $< 1 \mu\text{g/mL}$ (Sweetman, 2009).

Untuk mengatasi masalah tersebut, salah satu sistem yang dapat dikembangkan adalah nanokristal. Nanokristal merupakan partikel kristalin bahan obat dengan ukuran $< 1 \mu\text{m}$ (Chang *et al.*, 2015). Kelebihan nanokristal adalah meningkatkan kelarutan, membantu absorpsi obat, dan meningkatkan bioavailabilitas obat (Junghanns and Muller, 2008). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Ali *et al.* (2011), formulasi gel *in situ* dari forsoklin yang dipreparasi secara nanokristal menggunakan polimer carbophil dan poloxamer dapat meningkatkan waktu kerja obat hingga 12 jam pada mata serta, adanya peningkatan bioavailabilitas. Menurut penelitian Permana *et al.* (2020), yang telah mengembangkan sistem nanokristal dari ITRA menunjukkan bahwa formulasi ITRA kedalam bentuk nanokristal mampu meningkatkan kelarutan dan aktivitas antifunginya yang ditunjukkan oleh nilai *minimum fungicidal concentration* dari nanokristal-ITRA dibandingkan ITRA dalam air masing-masing $5 \mu\text{g/mL}$ dan $> 2.560 \mu\text{g/mL}$.

Untuk mengatasi masalah yang sering dijumpai pada tetes mata konvensional seperti tetes mata dan salep mata dapat dikembangkan formulasi gel *in situ thermosensitive* yang merupakan salah satu bentuk sediaan okular yang dapat mengalami transisi sol-gel ketika terpapar lingkungan fisiologis tubuh, salah satunya yaitu, suhu berkisar 34 hingga 35°C (Jiang, Zhang and Li, 2020). Formulasi gel *thermosensitive* memiliki

kelebihan, antara lain meningkatkan waktu kontak obat pada mata dan bioavailabilitas

obat (Patil *et al.*, 2012). Berdasarkan penelitian diperoleh bahwa formulasi gel *thermosensitive in situ* nanoemulsi dari asiklovir menggunakan poloxamer terbukti efektif dalam meningkatkan permeasi obat ke dalam mata hingga 2,8 kali lipat (Mahboobian, Mohammadi and Mansouri, 2020). Penelitian Yidan *et al.* (2020), juga menunjukkan bahwa formulasi obat ke dalam sediaan gel *thermosensitive in situ* dapat meningkatkan konsentrasi obat hingga 4 jam jika dibandingkan dengan sediaan tetes mata suspensi resin komersial. Sediaan gel *thermosensitive* juga dapat meningkatkan konsentrasi *Area Under Curve* (AUC) serta *Mean Residence Time* (MRT) hingga 2 kali lebih tinggi dibandingkan sediaan resin penukar ion seperti tetes mata.

Salah satu polimer yang digunakan dalam formulasi *in situ* gel dan dapat mengalami transisi sol-gel adalah poloxamer. Poloxamer merupakan salah satu jenis polimer yang dijual dengan merek dagang pluronic[®] yang tergolong kedalam kopolimer triblok larut air (Desai and Blanchard, 1998). poloxamer 407 terdiri atas 70% polioksietilen dan 30% unit polioksipropilen. Penggunaan poloxamer cukup banyak dikembangkan dalam preparasi sediaan optalmik karena kemampuannya membentuk gel yang jernih dalam medium air, pembentukan gel yang reversibel, kelarutan yang tinggi, dan toksisitas yang rendah (Desai and Blanchard, 1998). Pembentukan sistem gel *in situ* menggunakan surfaktan nonionik tidak akan membentuk kompleksasi dengan obat-obat ionik seperti halnya carbopol[®] yang memiliki keterbatasan pada obat-obat kationik karena membentuk kompleks yang

tidak larut dan mengakibatkan pemisahan fase (Al Khateb *et al.*, 2016).

Poloxamer

juga

memiliki karakteristik bioadhesif dan kemampuan membentuk gel pada suhu tubuh dengan konsentrasi rendah.

Berdasarkan latar belakang yang telah dijelaskan di atas, maka pada penelitian ini dilakukan formulasi gel mata *thermosensitive* dari nanokristal ITRA dengan menggunakan poloxamer 407 serta, melakukan karakterisasi dari sediaan yang diformulasi.

I.2 Rumusan masalah

Bagaimana pengaruh konsentrasi poloxamer 407 terhadap karakteristik fisik sediaan dan profil pelepasan obat pada gel mata *in situ thermosensitive* nanokristal ITRA?

I.3 Tujuan Penelitian

Untuk menganalisis pengaruh konsentrasi poloxamer 407 terhadap karakteristik fisik sediaan dan profil pelepasan obat pada gel mata *in situ thermosensitive* nanokristal ITRA.

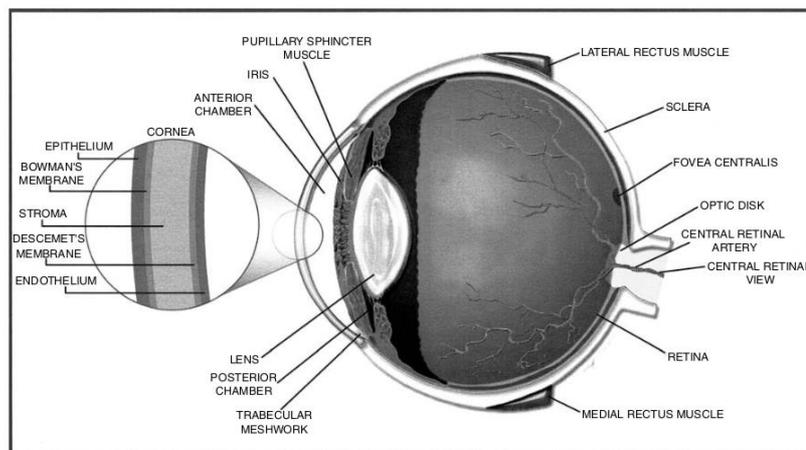
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Mata

II.1.1. Anatomi dan Fisiologi Mata

Mata merupakan salah satu organ tubuh pada manusia yang terdiri atas 3 lapisan



konsentris yang melapisi cairan dan bagian inti mata.

Gambar 1. Anatomi mata (Troy, 2000)

Berdasarkan pada gambar 1 mata memiliki 5 lapisan utama, antara lain:

1. Lapisan serat terluar (*Outer Fibrous Layer*)

Di lapisan terluar pada mata terdapat sebuah lapisan yang jernih dan tidak berwarna yang disebut sebagai kornea. Lapisan ini tidak memiliki pembuluh darah namun, pada lapisan ini terdapat banyak ujung saraf (Gibson, 2004). Kornea memiliki struktur yang sangat beraturan dengan ketebalan 500 mikron hingga satu millimeter dan terdiri atas lima lapisan, yaitu (Troy, 2000): (1) Epitelium, lapisan terluar yang bersifat hidrofobik; (2) Membran *bowman*; (3) Stroma,

lapisan yang bersifat elastis dan hidrofilik, serta merupakan lapisan yang paling tebal pada

kornea; (4) Membran *descemet*, lapisan yang berserat dan kaya akan kolagen; dan (5) Endotelium, merupakan lapisan paling dalam dan bersifat hidrofobik. Lapisan kornea merupakan *bilayer barrier* pada mata yang menghambat masuknya obat-obatan hidrofilik pada lapisan epitelium dan endotelium, serta menghambat masuknya obat-obatan hidrofobik pada lapisan hidrofilik stroma. Pada bagian luar mata juga terdapat konjungtiva yang terletak pada ujung mata dan menghubungkan antara lapisan kornea dan kelopak mata. (Jones, 2008).

2. Lapisan vaskular tengah (*Middle Vascular Layer*)

Lapisan vaskular tengah merupakan lapisan yang berfungsi dalam menyediakan nutrisi pada mata dan terdiri atas tiga bagian, yaitu: (1) *Choroid*; (2) *Ciliary body*; (3) Iris (Troy, 2000).

3. Lapisan retina bersaraf (*Neural Retina*)

Retina terletak pada bagian paling dalam dari mata yang berfungsi dalam mengubah cahaya melalui aksi fotoreseptor-sel saraf yang berguna dalam membedakan warna hitam dan putih (*rods*) atau membedakan warna (*cones*) (Troy, 2000).

4. Inti okular (*Ocular Core*)

Pada bagian inti mata, terdapat lensa yang terdiri atas lapisan tunggal seperti sel epitel yang mereplikasi dan seiring bertambahnya usia menjadi lapisan serat berisi kristal tipis panjang (Troy, 2000).

5. *Aqueous dan Vitreous Humors*

Aqueous humor dan *vitreous humor* berada diantara lapisan mata. yang berperan dalam mempertahankan tekanan intraokular pada mata dan memberikan sebagian besar bobot pada mata (Troy, 2000).

II.1.2. Karakteristik Sediaan Okular (Troy, 2000)

a. Stabilitas

Sediaan okular pada umumnya harus stabil dalam penyimpanan baik secara fisik maupun kimia. Kestabilan dari sediaan okular dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti pH, bahan tambahan, suhu penyimpanan, dan kemasan.

b. Viskositas

Dalam sediaan gel *thermosensitive*, viskositas sediaan sangat mempengaruhi bioavailabilitas dan waktu kontak obat pada mata.

c. pH

Idealnya sediaan okular dipreparasi sedemikian rupa untuk mendekati pH fisiologis tubuh yaitu 7,4 untuk menghindari rasa tidak nyaman setelah penggunaan sediaan.

d. Tonisitas

Sediaan mata umumnya diformulasikan isotonis atau sama dengan tekanan osmotik cairan tubuh yang setara dengan larutan NaCl 0,9% atau sama dengan 290 mOsm.

e. Sterilitas

Persyaratan sterilitas menjadi hal yang sangat penting karena adanya kontaminasi oleh mikroba dalam sediaan terkhususnya *Pseudomonas aeruginosa* dapat mengakibatkan infeksi pada mata yang dapat berujung pada kebutaan.

II.1.3. Kelebihan dan Kekurangan Sediaan Okular

Sediaan okular dengan bentuk sediaan gel lebih sering diformulasikan dan diadministrasikan secara topikal karena memiliki beberapa kelebihan sebagai berikut (Troy, 2000; Allen and Ansel, 2014):

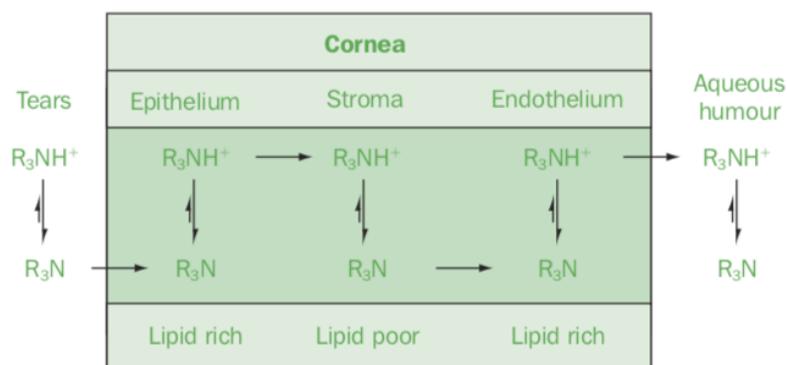
- a. Sediaan gel digunakan dalam mengatasi masalah pada permukaan okular secara topikal yang kurang efektif bila diatasi secara sistemik.
- b. Sediaan gel dapat meningkatkan waktu retensi obat di mata.
- c. Peningkatan waktu retensi obat dapat mengurangi frekuensi penggunaan obat sehingga mempermudah pasien.
- d. Bioavailabilitas obat yang lebih tinggi.
- e. Sediaan gel mata memiliki karakteristik yang jernih sehingga tidak mengganggu penglihatan.
- f. Gel *thermosensitive* dapat meningkatkan absorpsi obat dan meningkatkan efek terapeutik dari obat.

Adapun beberapa kekurangan sediaan gel mata, seperti (Troy, 2000; Jones, 2008):

- Perlu memenuhi berbagai persyaratan seperti sterilitas, isotonisitas, kompatibilitas jaringan, kandungan pengawet, pirogen (bentuk sediaan intarokular), partikel asing, kemasan yang sesuai.
- Dapat menimbulkan rasa tidak nyaman bagi pengguna pada pemakaian berulang.
- Efek samping yang mungkin dapat timbul akibat penggunaan sediaan mata topikal. Rasa nyeri dan iritasi merupakan efek samping yang paling sering terjadi.

II.1.4. Absorpsi Obat Melalui Kornea

Penetrasi dan absorpsi obat topikal pada mata dapat berlangsung melalui 2 organ, yaitu *sclera* atau konjungtiva dan kornea, Absorpsi mata pada *sclera* tidak sebaik absorpsi obat pada kornea sehingga absorpsi melalui kornea dianggap sebagai rute yang paling efektif. Namun, dalam beberapa kondisi ketika bahan obat bersifat sangat hidrofobik, absorpsi obat melalui konjungtiva lebih sering digunakan (Troy, 2000).



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

Untuk dapat menembus lapisan kornea pada mata, obat perlu memiliki kelarutan yang berbeda dan dapat berada dalam fasa terion dan

fasa tak-terion untuk memungkinkan terjadinya difusi pada lapisan hidrofobik dan hidrofilik pada mata (Jones, 2008). Obat-obat yang ditujukan bagi pengobatan pada mata cenderung merupakan basa lemah dan digunakan dalam bentuk garamnya. Ketika obat masuk ke dalam mata dan dinetralkan oleh cairan mata, fraksi tak-terion obat akan meningkat sehingga mudah untuk diabsorpsi menembus lapisan epitelium. Kemudian fraksi akan mengalami ionisasi agar dapat menembus lapisan stroma yang bersifat hidrofilik. Sama seperti lapisan epitelium yang kaya akan *lipid*, obat akan berdifusi ke dalam lapisan endotelium melalui fraksi tak-terion lalu obat akan terionisasi dan larut dalam lapisan *aqueous humour*. Dikarenakan mata memiliki 2 jenis lapisan yang bersifat hidrofilik dan hidrofobik, sehingga obat yang memiliki kedua karakteristik tersebut cenderung lebih mudah untuk terabsorpsi masuk ke dalam mata (Troy, 2000).

II.2. Keratitis Mikotik

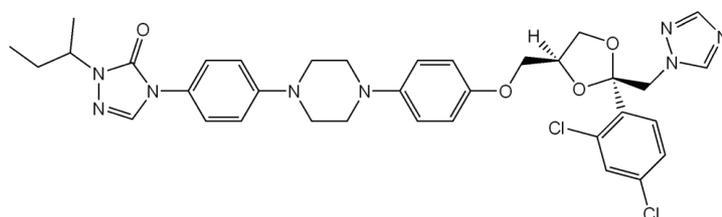
Keratitis merupakan infeksi mata yang dapat disebabkan oleh bakteri, fungi, maupun virus (Sharma and Taniguchi, 2017). Keratitis mikotik pada umumnya disebabkan antara lain oleh spesies *Fusarium*, *Aspergillus*, *Candida*, *Curvularia*, dan *Penicilinum*, yang mana penyebab utama keratitis disebabkan akibat spesies *Fusarium* dan *Candida* (Niu et al., 2019).

Dua masalah utama dalam penanganan keratitis terkhususnya pada keratitis mikotik, kurangnya alat pendukung diagnosa dalam menentukan

sensitivitas obat dan rendahnya penetrasi obat ke dalam mata yang berujung pada bioavailabilitas yang rendah. Penelitian mengenai obat berbasis nanopartikel juga sedang ramai dikembangkan karena dianggap dapat memberikan keuntungan terkait waktu kontak antara obat dengan kornea (Sahay *et al.*, 2019).

II.3. Itrakonazol

Itrakonazol merupakan salah satu obat antifungi golongan azole (triazole) yang bekerja dengan menghambat sintesis ergosterol melalui inhibisi pada enzim 14- α -dimetilasi yang berfungsi dalam pembentukan ergosterol sehingga mengakibatkan perubahan permeabilitas sel membran yang berujung pada lisis sel. Itrakonazol merupakan senyawa berbentuk serbuk dengan warna putih atau hampir putih, praktis tidak larut dalam air, sedikit larut dalam alkohol namun, mudah larut dalam diklorometan. Itrakonazol digunakan untuk mengatasi infeksi jamur secara oral dengan dosis 100-200 mg sekali atau dua kali sehari, serta digunakan bagi pasien yang mengalami resisten terhadap flukonazol (Sweetman, 2009).



Gambar 3. Struktur kimia itrakonazol (Sweetman, 2009)

Itrakonazol termasuk dalam BCS kelas II yang memiliki permeabilitas tinggi dan kelarutan yang rendah dengan nilai Log P

sebesar 5,66 dan pH 8,1. Itrakonazol memiliki kelarutan yang sangat rendah dalam air berkisar kurang dari 1 ng/mL dalam suasana pH netral dan cenderung meningkat hingga 4 $\mu\text{g/mL}$ dalam HCl 0,1 N (Matsui *et al.*, 2016).

II.4. Nanokristal

Nanokristal didefinisikan sebagai partikel obat padatan tanpa pembawa yang ukurannya berada dalam skala nanometer dan memiliki karakteristik kristalin (Mohammad *et al.*, 2019). Obat nanokristal dapat diproduksi dengan tiga metode, yaitu *top-down*, *bottom-up*, dan *combinative*. Namun, dalam pembuatan nanokristal dapat menimbulkan beberapa masalah ketidakstabilan seperti, agregasi, dan *ostwald ripening*. Sehingga dibutuhkan penambahan bahan penstabil untuk menurunkan energi aktivasi permukaan dan mencegah terjadinya agregasi maupun *ostwald ripening*. Bahan penstabil yang digunakan dapat berupa sufraktan (ionik atau nonionik) maupun polimer, seperti lesitin, *sodium lauryl sulfate*, poloxamer, polivinil alkohol, gum akasia, dan lain-lain yang pemilihannya dapat didasarkan pada interaksi antara obat dengan penstabil, seperti gugus fungsional, afinitas, viskositas, dan energi permukaan obat (Chang *et al.*, 2015).

II.5. Gel Thermosensitive

Gel *thermosensitive* merupakan sediaan gel yang dapat mengalami tranasisi cairan menjadi gel oleh adanya perubahan temperatur/suhu (Troy, 2000). Gel *thermosensitive* berada dalam bentuk larutan yang

mengandung polimer yang cenderung akan membentuk gel ketika terpapar oleh perubahan lingkungan fisiologis tubuh seperti cairan mata dan diharapkan dapat membentuk sol *in situ* setelah diencerkan menggunakan cairan mata sehingga mengurangi resiko penghambatan pembuluh pada mata (Jiang, Zhang and Li, 2020). Saat ini, penggunaan gel *thermosensitive* sedang banyak dikembangkan untuk penggunaan terapi pada mata karena memberikan berbagai keuntungan seperti meningkatkan waktu kontak obat pada mata, meningkatkan absorpsi obat, dan efek terapeutik obat (Troy, 2000).

II.6. Uraian Bahan

II.6.1. Poloxamer

Poloxamer merupakan kopolimer yang terdiri atas polioksietilen (PEO)-polioksipropilen (PPO) dan berbentuk seperti lilin, granul berwarna putih yang mudah mengalir dan pada umumnya, poloxamer tidak berbau dan tidak berasa (Rowe, Sheskey and Quinn, 2009). Beberapa jenis poloxamer yang sering digunakan antara lain, Poloxamer F-68, F-87, F-108, dan F-127 karena mudah larut dalam air (Russo and Villa, 2019).

Poloxamer akan membentuk misel ketika mencapai konsentrasi kritis misel (KKM). Ketika membentuk misel, grup PPO akan berinteraksi membentuk inti misel yang hidrofobik dengan gaya van der Waals, sedangkan grup PEO akan menyusun bagian luar misel yang akan berinteraksi dengan air melalui ikatan hidrogen. Ketika terjadi peningkatan

suhu, akan terjadi desolvasi grup PPO dan misel akan beragregasi pada temperatur tertentu sehingga membentuk gel.

II.6.2. Benzalkonium Klorida

Benzalkonium klorida merupakan salah satu bahan tambahan dalam formulasi farmasetika sebagai pengawet. Dalam sediaan optalmik, benzalkonium klorida merupakan jenis pengawet yang paling sering digunakan untuk menghambat pertumbuhan mikroba dengan konsentrasi 0,01-0,02% b/v. Larutan benzalkonium klorida memiliki aktivitas antimikroba yang luas seperti bakteri, kapang, dan fungi. Namun, benzalkonium klorida kurang efektif dalam menghambat pertumbuhan *Pseudomonas aeruginosa* (Rowe, Sheskey and Quinn, 2009).

Benzalkonium klorida merupakan serbuk amorf berwarna putih atau putih kekuningan, gel tebal, ataupun serpihan seperti agar-agar. Bersifat higroskopis, licin ketika disentuh, memiliki sedikit aroma, dan berasa pahit. Benzalkonium klorida mudah larut dalam aseton, etanol (95%), metanol, propanol, dan air (Rowe, Sheskey and Quinn, 2009).

II.6.3. Air Deionisasi

Air merupakan salah satu bahan yang digunakan sebagai pelarut dalam formulasi, analisis dan pembuatan sediaan farmasetika. Pada umumnya, air dipurifikasi melalui distilasi, pertukaran ion, *reverse osmosis* (RO), atau proses lainnya untuk memperoleh *purified water*. Tanpa purifikasi lebih lanjut, air dapat mengganggu sediaan yang diformulasi.

Sebagai contoh: adanya kandungan ion kalsium dalam air dapat mempengaruhi viskositas sediaan dan kekuatan gel oleh pektin dan algin selain itu, juga dapat mempengaruhi kejernihan, kualitas, dan stabilitas dari bahan obat (Rowe, Sheskey and Quinn, 2009). Air deionisasi merupakan purified water yang dipreparasi dengan pertukaran ion dan menukar kation serta anion dalam air dengan ion H^+ dan OH^- sehingga diperoleh air yang lebih murni (Allen and Ansel, 2014).