

**Profil Permeasi *In Vitro* Gel Mata Kloramfenikol
pada Membran Kornea Mata Kelinci
dengan Metode Sel Difusi *Franz***

Marline Abdassah, Fanni Syawli Omandra dan Soraya Ratnawulan Mita
Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Jatinangor, Sumedang, Indonesia

ABSTRAK

Gel mata merupakan pengembangan dari sediaan mata konvensional yang sudah ada, seperti salep mata dan tetes mata. Tujuan dari penelitian ini yaitu menentukan kualitas sediaan dan membuat profil permeasi *in vitro* gel kloramfenikol. Menentukan kualitas sediaan gel mata kloramfenikol dengan melakukan pengamatan selama 28 hari pada pengujian organoleptis, pH, Viskositas, kadar kloramfenikol dalam sediaan dan uji sterilitas. Profil permeasi *in vitro* gel mata kloramfenikol dilakukan uji sel difusi *Franz* dengan membran kornea mata kelinci selama 8 jam. Hasil pengamatan sediaan gel mata kloramfenikol pada pengujian organoleptis, pH, Viskositas, kadar kloramfenikol dalam sediaan dan uji sterilitas, menunjukkan hasil yang baik, dan hasil uji difusi gel mata kloramfenikol menunjukkan kadar terpermeasi sebesar 1,513% selama 8 jam.

Kata kunci: gel mata, kloramfenikol, sel difusi *franz*

ABSTRACT

Ophthalmic gel is the developed viable alternative to conventional eye drops and ointments. The aim of this study is to determine the quality of ophthalmic gel and to have chloramphenicol in vitro permeation profile of the gel. The quality was evaluated by 28 days observation of clarity, pH measurement, gelling capacity, drug content estimation, and sterility test. Permeation study was carried out by Franz in vitro diffusion testing apparatus for 8 hours straight with rabbit's corneal membrane. The clarity observation, pH and viscosity measurement, drug content estimation, and sterility test of the chloramphenicol gel formulation presented good result. From the in vitro diffusion results it was observed that percentage permeated of the drug is 1.513% in 8 hours.

Keywords: *Ophthalmic gel, Chloramphenicol, Franz diffusion cells*

PENDAHULUAN

Sediaan obat mata biasanya dipakai untuk menghasilkan efek setempat pada pengobatan bagian permukaan mata atau pada bagian dalamnya. Bentuk sediaan obat mata selain larutan dapat berupa suspensi atau salep (Hoover, 1975). Namun dari beberapa penelitian terbaru telah banyak dikembangkan sediaan gel mata, yaitu sediaan gel mata yang banyak memberikan berbagai keuntungan dibandingkan sediaan salep mata diantaranya dapat meningkatkan permeabilitas kornea dan dapat memperpanjang waktu kontak dengan mata, konsentrasi obat yang optimal di reseptor sehingga bisa didapatkan bioavailabilitas yang baik. Karena sediaan mata konvensional biasanya memiliki bioavailabilitas yang rendah (Nayak et al., 2012).

Sediaan gel untuk pengobatan mata harus bebas dari mikroba, dan harus dibuat steril (Ansel, 1989). Dalam pembuatan sediaan steril perlu juga diperhatikan beberapa hal seperti persiapan bahan aktif utama, tambahan, air yang digunakan, proses pengepakan, lingkungan kerja dan peralatan, serta personel yang terlibat (Remington, 2005).

Kloramfenikol merupakan antibiotik spektrum luas yang dapat mengatasi konjungtivitis akut pada mata, yang disebabkan oleh mikroorganisme (Siswandono, 2000).

Penelitian ini merupakan tindak lanjut dari hasil formulasi dari peneliti sebelumnya, untuk mengetahui bagaimana profil permeasi *in vitro* sediaan gel mata dengan menggunakan metode sel difusi Franz. Studi permeasi secara *in vitro* berhubungan dengan kecepatan dan jumlah komponen yang menembus membran terhadap waktu. Salah satu cara untuk mengukur jumlah obat yang terpenetrasi melalui membran yaitu menggunakan metode sel difusi Franz. Metode *in vitro* memiliki keunggulan dibandingkan *in vivo*. Metode *in vitro* lebih mudah dilakukan dan hasilnya dapat diperoleh dengan cepat. Namun, metode ini memiliki keterbatasan hubungan antara kondisi pada sistem dengan keadaan sebenarnya pada manusia (Walters, 2004).

Membran yang digunakan pada penelitian ini, yaitu membran dari kornea mata kelinci. Kelinci merupakan hewan yang paling umum digunakan sebagai hewan percobaan di bandingkan hewan yang lainnya (Honorf et al., 2005).

METODE

Alat

Peralatan yang digunakan pada penelitian ini adalah pH meter, viskometer *Rion VT-04F*, *Laminar air flow (LAF)*, timbangan digital, autoklaf, inkubator, oven, spektrofotometer ultraviolet, spektrofotometer inframerah, alat uji sel difusi *Franz* dan alat-alat gelas yang terdapat di laboratorium teknologi dan formulasi sediaan steril, Laboratorium teknologi formulasi sediaan semisolid dan likuid dan Laboratorium Unit Penelitian dan Pengabdian Masyarakat Farmasi (UPPF).

Bahan

Bahan yang digunakan adalah Kloramfenikol, aquadest steril, poloxamer 188, poloxamer 407, propilenglikol, nipagin, dapar fosfat pH 7,4, *fluid thioglycollate medium (FTM)*, *tripticase soy broth (TSB)*, membran kornea mata kelinci.

Pemeriksaan Zat Aktif

Pemeriksaan zat aktif dilakukan untuk memastikan zat aktif kloramfenikol yang digunakan telah memenuhi syarat sehingga dapat dipakai dalam formulasi sediaan.

Uji Kualitatif Kloramfenikol dengan Spektrum Inframerah (IR)

Perbandingan spektrum inframerah dilakukan untuk membandingkan kemurnian zat aktif yang akan digunakan dalam formulasi dengan kloramfenikol baku berdasarkan kesamaan gugus fungsi (Noveon et al., 2005).

Pembuatan Kurva Baku Kloramfenikol

Larutan baku kloramfenikol dibuat dengan pelarut dapar fosfat 7,4 dengan variasi konsentrasi 10, 12, 14, 16 dan 18 ppm kemudian absorbansinya diukur

menggunakan spektrofotometer ultraviolet pada panjang gelombang maksimum 278 nm.

Pembuatan Sediaan Gel Mata Kloramfenikol

Sediaan gel mata yang akan di buat sesuai dengan formula pada tabel di bawah ini.

Tabel 1. Fomula Sediaan Gel mata

No.	BAHAN	KONSENTRASI (% b/v)
1	Kloramfenikol	0,5
2	Poloxamer 188	10
3	Poloxamer 407	10
4	propilenglikol	10
5	nipagin	0,02
6	Aquadest	Add 100 ml

Sediaan gel mata kloramfenikol dibuat dengan kombinasi basis poloxamer 188 dan 407 sesuai dengan formula pada tabel 1. Poloxamer 188 dan 407 ditimbang dan dilarutkan dalam aquadest. Kemudian larutan basis tersebut disimpan dalam lemari es semalaman. Kloramfenikol ditimbang dan ditambahkan kedalam propilenglikol. Nipagin juga ditambahkan dalam larutan propilenglikol dan diaduk sampai homogen.

Botol-botol vial yang berukuran 100 ml, disiapkan sebanyak empat buah. Masing-masing bahan diisikan ke dalam botol (poloxamer 188, poloxamer 407, larutan kloramfenikol dan aquadestilata). Keempat botol disterilisasi dengan autoklaf selama 15 menit pada suhu 121°C. Pembuatan sediaan gel mata dan proses pencampuran bahan gel dilakukan didalam ruang LAF secara aseptis.

Evaluasi Sediaan Gel Mata Kloramfenikol

Pengujian Organoleptis Sediaan

Pengujian organoleptis diamati dari parameter warna, kejernihan dan bau yang timbul dari sediaan. Pengamatan dilakukan selama 28 hari.

Pengujian pH Sediaan

Pengujian nilai pH dilakukan dengan alat pHmeter yang dikalibrasi terlebih dahulu dengan standar pH 7 dan standar pH 4. Sampel sediaan ditimbang sebanyak 1 gram dan dilarutkan dalam 10 ml aquadest.

Kemudian dilakukan pengukuran pH. Pengamatan dilakukan selama 28 hari.

Pengujian Viskositas Sediaan

Pengukuran viskositas dilakukan dengan viskometer Rion tipe VT-04F. Spindle nomor 3 dicelupkan ke dalam 150 ml sediaan gel yang disimpan dalam gelas khusus dan diamati nilai yang muncul pada layar viskometer. Pengamatan dilakukan selama 28 hari.

Pengujian Sterilitas Sediaan

Uji sterilitas diawali dengan pembuatan media uji, yaitu media *Trypticase Soy Broth* (TSB) dan *Fluid Thioglycollate medium* (FTM), evaluasi media uji, serta uji sterilitas dari sediaan gel mata yang telah dibuat.

Pengujian Kadar Kloramfenikol Sediaan

Kadar obat ditentukan dengan mengambil 0,2 ml sediaan dan diencerkan dengan dapar fosfat pH 7,4 sampai volume 20 ml pada labu ukur. Absorbansi kloramfenikol ditetapkan pada panjang gelombang 280 nm menggunakan spektrofotometer ultraviolet. Konsentrasi kloramfenikol diperoleh dengan memasukkan nilai absorbansi pada persamaan kurva kalibrasi yang telah dibuat sebelumnya (Maheswara, *et al.*, 2011). Pengamatan dilakukan selama 28 hari.

Pengujian Difusi Sediaan

Uji difusi dilakukan secara *in vitro* dengan metode sel difusi *franz* menggunakan membran ornea mata kelinci diletakkan dalam sel difusi. Sebanyak 1 gram sediaan gel dituang dalam sel difusi. Aliran dapar fosfat pH 7,4 dalam alat difusi *Franz* diatur pompa dengan kecepatan putaran 4 ml/menit. Sampel diambil sebanyak 5 ml dalam periode waktu tertentu, yaitu 5 menit, 15 menit, 30 menit, 45 menit, 60 menit, 120 menit, 180 menit, dan seterusnya sampai 480 menit. Pengukuran kadar obat dilakukan dengan spektrofotometer ultraviolet pada panjang gelombang 280 nm (Shahank, *et al.*, 2012).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pemeriksaan Zat Aktif

Pemeriksaan zat aktif merupakan tahapan awal yang perlu dilakukan sebelum melakukan formulasi sediaan. Berikut tahapan yang perlu dilakukan dalam pemeriksaan zat aktif.

Uji Kualitatif Kloramfenikol dengan Spektrum Inframerah (IR)

Hasil perbandingan spektrum kloramfenikol sampel terhadap standar dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil Perbandingan Spektrum Inframerah Kloramfenikol

Kloramfenikol Baku		Kloramfenikol Sampel		Perkiraan Gugus Fungsi	Bilangan Gelombang (cm ⁻¹)	Intensitas
Peak	Intensitas	Peak	Intensitas			
1563,8	1,6	1563,3	37,5	C=C aromatik	1600-1450	kuat
2904,3	21,5	2904,9	30,9	C-H alkana	3000-2800	lemah
3078,9	6,9	3076,4	31,0	C-H aromatik	3100-3000	kuat
3269,9	2,9	3263,5	23,0	O-H	3700-3000	kuat
1687,7	0,1	1688,6	78,7	C=O	1800-1650	kuat
3269,8	2,9	3356,1	23,9	N-H	3700-3000	kuat

Hasil spektrum inframerah antara kloramfenikol baku dan sampel, menunjukkan beberapa kedekatan puncak pada spektrum IR. Pada spektrum inframerah, diperkirakan terdapat empat gugus yang dapat dideteksi, yaitu gugus fungsi O-H, gugus C-H aromatik, C-H dan C-C aromatik. Gugus-gugus fungsi tersebut merupakan gugus -gugus yang terdapat pada struktur kimia kloramfenikol.

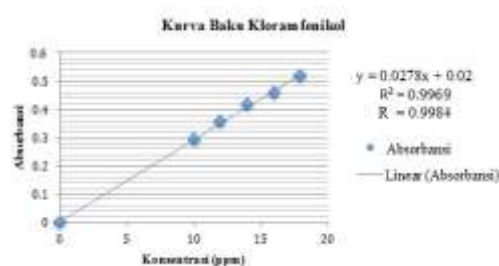
Pembuatan Kurva Baku Kloramfenikol

Larutan baku kloramfenikol dibuat dengan pelarut dapar fosfat 7,4 dengan variasi konsentrasi 10, 12, 14, 16 dan 18 ppm kemudian absorbansinya diukur menggunakan spektrofotometer ultraviolet. Menurut Farmakope Indonesia (1979), kloramfenikol memiliki panjang gelombang maksimum 278 nm. Hasil pengukuran absorbansi dapat dilihat pada tabel 3, berikut ini.

Tabel 3. Hasil Pengukuran Absorbansi untuk Kurva Baku

Konsentrasi	Absorbansi
10 ppm	0,2944
12 ppm	0,356
14 ppm	0,4158
16 ppm	0,459
18 ppm	0,5209

Dari data tersebut, didapatkan persamaan kurva baku yang ditunjukkan melalui Gambar 1 dibawah ini.



Gambar 1. Kurva Baku Kloramfenikol

Pembuatan Sediaan Gel Mata Kloramfenikol

Sediaan gel mata kloramfenikol dibuat dengan kombinasi basis poloxamer 188 dan 407 sesuai dengan formula pada tabel 1. Poloxamer 188 dan 407 ditimbang dan dilarutkan dalam aquadest. Kemudian larutan basis tersebut disimpan dalam lemari es semalaman. Kloramfenikol ditimbang dan ditambahkan kedalam propilenglikol. Nipagin juga ditambahkan dalam larutan propilenglikol dan diaduk sampai homogen.

Botol-botol vial yang berukuran 100 ml, disiapkan sebanyak empat buah. Masing-masing bahan diisikan ke dalam botol (poloxamer 188, poloxamer 407, larutan kloramfenikol dan aquadestilata). Keempat botol di sterilisasi dengan autoklaf selama 15 menit pada suhu 121°C. Pembuatan sediaan gel mata dan proses pencampuran bahan gel dilakukan didalam ruang LAF secara aseptis.

Evaluasi Sediaan Gel Mata Kloramfenikol

Evaluasi pada sediaan gel mata kloramfenikol dilakukan untuk mengetahui kualitas sediaan gel mata yang telah dibuat. Pengamatan dilakukan pada hari ke- 0, 1, 3, 5, 7, 14, 21, dan 28.

Pengujian Organoleptis Sediaan

Hasil pengujian organoleptis sediaan gel dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Hasil Pengujian Organoleptis Sediaan Gel Mata Kloramfenikol Terhadap Waktu Penyimpanan

Pengamatan Hari ke-	Karakteristik Pengamatan			
	Bentuk	Warna	Kejernihan	Bau
1	Cair	Bening	Jernih	Tidak berbau
3	Cair	Bening	Jernih	Tidak berbau
5	Cair	Bening	Jernih	Tidak berbau
7	Cair	Bening	Jernih	Tidak berbau
14	Cair	Bening	Jernih	Tidak berbau
21	Cair	Bening	Jernih	Tidak berbau
28	Cair	Bening	Jernih	Tidak berbau

Berdasarkan data pada Tabel 4, dapat diketahui bahwa tidak terjadi perubahan pada sediaan gel mata kloramfenikol, baik dalam sisi warna, kejernihan ataupun bau. Sediaan gel berada dalam bentuk cairan gel bening yang jernih dan tidak berbau. Hasil ini telah memenuhi persyaratan sediaan mata yaitu bening, jernih, tidak berbau dan bebas dari partikel asing (FI edisi IV, 1995).

Pengujian pH Sediaan

Hasil pengujian pH gel mata kloramfenikol dapat dilihat pada Tabel 5 dan grafik hasil pengujian pH sediaan gel mata kloramfenikol, dapat dilihat pada Gambar 2 berikut ini.

Tabel 5. Hasil Pengujian pH Sediaan Gel Mata Kloramfenikol Terhadap Waktu Penyimpanan

Pengamatan Hari ke-	pH
0	6,53
1	6,53
3	6,51
5	6,48
7	6,47
14	6,35
21	6,28
28	6,19



Gambar 2. Grafik Hasil Pengamatan pH Sediaan selama 28 hari

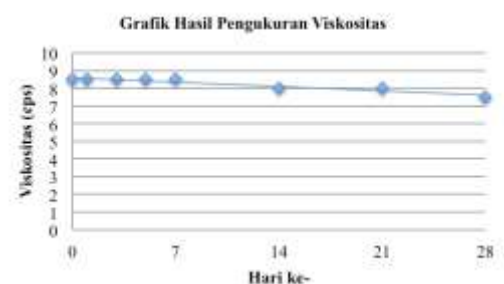
Dari hasil pengukuran pH gel optalmik kloramfenikol, didapatkan hasil bahwa formula F2 memiliki nilai pH yang lebih tinggi dibandingkan dengan formula lainnya. Pada variasi basis, formula F5 memiliki nilai pH yang tinggi dibandingkan F3 dan F4. Perbedaan nilai pengukuran pH dapat disebabkan oleh perbedaan konsentrasi basis pada masing-masing formula. Nilai pH hasil pengukuran pada sediaan yang dibuat, telah memenuhi persyaratan nilai pH sediaan mata, yaitu antara pH 5-7,4 (Agoes, 2009).

Pengujian Viskositas Sediaan

Hasil pengujian viskositas sediaan gel mata dapat dilihat pada Tabel 6 dan grafik hasil pengujian viskositas sediaan gel mata kloramfenikol, dapat dilihat pada Gambar 2 berikut ini.

Tabel 6. Hasil Pengukuran Viskositas Sediaan Gel Mata Kloramfenikol Terhadap Waktu penyimpanan

Pengamatan Hari Ke-	Viskositas (cP)
1	8,5
3	8,5
5	8,5
7	8,5
14	8
21	8
28	7,5



Gambar 3. Grafik Hasil Pengamatan viskositas Sediaan selama 28 hari

Menurut Hitesh, *et al* (2010), sediaan gel optalmik memiliki rentang nilai viskositas antara 5-100 cps. Dari hasil pengukuran viskositas, diketahui bahwa nilai viskositas sediaan yang dibuat, telah memenuhi persyaratan.

Pengujian Sterilitas Sediaan Gel Mata Kloramfenikol

Uji sterilitas diawali dengan pembuatan media uji *Trypticase Soys Broth* (TSB) dan *Fluid Thioglycollate medium* (FTM) terlebih dahulu. Selanjutnya kedua media tersebut dievaluasi fertilitasnya. Hasil pengujian fertilitas media dapat dilihat pada Tabel 7.

Tabel 7. Hasil Pengujian Fertilitas Media TSB dan FTM

Media Uji	Perlakuan	Pertumbuhan Jamur atau Bakteri pada Hari ke-			
		1	3	5	7
TSB	T ₁	-	-	-	-
	T ₂	-	+	+	+
FTM	T ₁	-	-	-	-
	T ₂	-	+	+	+

Keterangan:

T₁: sampel aquabidestilata

T₂: sampel aquadestilata

(+): tumbuh jamur/bakteri

(-): tidak tumbuh jamur/bakteri

Dari hasil pengujian fertilitas dapat diketahui bahwa media *Trypticase Soy Broth* (TSB) dan *Fluid Thioglycollate medium* (FTM) memiliki fertilitas yang baik dalam menumbuhkan jamur ataupun bakteri. Hal ini ditunjukkan melalui pengujian media yang diberikan sampel aquabidestilata steril (T₁) dan sampel aquadest (T₂), dimana pada sampel aquadest (T₂) terdapat pertumbuhan bakteri pada media FTM dan pertumbuhan jamur pada media TSB. Pada sampel aquabidestilata steril (T₁), tidak ditemukan adanya pertumbuhan bakteri pada media FTM ataupun pertumbuhan jamur pada media TSB.

Uji sterilitas sediaan gel mata dilakukan dalam ruang LAF, dimana masing-masing formula ditambahkan sebanyak 1 ml

sediaan gel kedalam tabung reaksi yang berisi media uji. Selanjutnya, media uji disimpan dan diamati selama 14 hari untuk melihat kekeruhan akibat tumbuhnya bakteri atau jamur pada media uji. Hasil pengujian sterilitas sediaan gel mata kloramfenikol dapat dilihat pada Tabel 8.

Tabel 8. Hasil Uji Sterilisasi Sediaan Gel Mata Kloramfenikol

Media Uji	Perlakuan*	Pertumbuhan Bakteri atau Jamur pada Hari ke-				
		1	3	5	7	14
FTM	T ₁	-	-	-	-	-
	T ₂	-	-	-	-	-
	T ₃	-	-	-	-	-
TSB	T ₁	-	-	-	-	-
	T ₂	-	-	-	-	-
	T ₃	-	-	-	-	-

Keterangan:

(*): dilakukan 3 kali pengulangan

(-): tidak tumbuh jamur/bakteri

Dari hasil pengujian sterilitas pada sediaan gel menunjukkan bahwa tidak terdapat pertumbuhan bakteri atau jamur dalam media. Hal ini menyatakan bahwa sediaan gel masih berada dalam kondisi steril dan tidak mengalami kontaminasi dari luar.

Pengujian Kadar Kloramfenikol dalam Sediaan Gel Mata

Hasil pengujian kadar kloramfenikol dapat dilihat pada Tabel 10 dan grafik hasil pengukuran kadar gel kloramfenikol dapat dilihat pada gambar 4.

Tabel 10. Hasil Pengujian Kadar Kloramfenikol Sediaan Gel Mata Terhadap Waktu Penyimpanan

Pengamatan pada Hari ke-	Absorbansi	Konsentrasi pengujian (ppm)	Kadar Kloramfenikol (%)
0	0,475	16,3669065	116,906475
1	0,4747	16,35611511	116,8293936
3	0,4695	16,16906475	115,4933196
5	0,4632	15,94244604	113,8746146
7	0,4536	15,5971223	111,4080164
14	0,4432	15,22302158	108,7358684
21	0,4271	14,64388489	104,5991778
28	0,4209	14,42086331	103,0061665

Keterangan:

(*): Data merupakan rata-rata dari 3 kali pengukuran



Gambar 4. Grafik Hasil Pengukuran Kadar Sediaan selama 28 hari

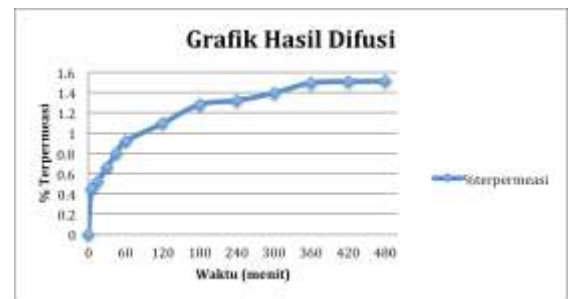
Dari data diatas dapat dilihat bahwa kadar kloramfenikol dalam sediaan mengalami penurunan selama dilakukannya pengamatan. Kadar tertinggi yang di dapat yaitu 116,829 % dan yang terkecil 103,006 %. Nilai pengukuran kadar yang diperoleh dalam setiap pengamatan, masih memenuhi persyaratan yang sesuai dengan rentang persyaratan kadar kloramfenikol. Menurut USP (2007), kloramfenikol dalam sediaan tetes mata, memiliki daerah rentang kadar antara 97%-130% dari jumlah yang tertera pada etiket sediaan. Rentang kadar ini juga menunjukkan potensi zat aktif sebagai antibiotikum dalam menghambat pertumbuhan mikroba.

Pengujian Difusi Sediaan

Hasil pengukuran kadar kloramfenikol pada uji difusi dapat dilihat pada Tabel 11 dan grafik hasil uji difusi dapat dilihat pada Gambar 5.

Tabel 11. Hasil Pengukuran Kadar Kloramfenikol terpermeasi pada uji difusi

Waktu	% Kloramfenikol Terpermeasi
5	0,445
15	0,522
30	0,659
45	0,798
60	0,916
120	1,096
180	1,282
240	1,322
300	1,396
360	1,495
420	1,509
480	1,513



Gambar 5. Grafik Hasil Uji difusi Sediaan Gel mata Kloramfenikol

Dari hasil pengujian difusi dengan media reseptor dapar fosfat 7,4 menggunakan membran kornea mata kelinci, gel kloramfenikol memberikan kadar terpermeasi sebesar 1,513% selama 8 jam.

Simpulan

Kualitas sediaan gel mata kloramfenikol dengan melakukan pengujian organoleptis, pH, Viskositas, kadar kloramfenikol dalam sediaan dan uji sterilitas, dengan pengamatan sediaan selama 28 hari, menunjukkan hasil yang baik dan telah memenuhi persyaratan.

Profil permeasi *in vitro* formulasi gel mata kloramfenikol menggunakan membran kornea mata kelinci dengan metode sel difusi Franz menunjukkan kadar terpermeasi sebesar 1,513% selama 8 jam.

Saran

Hasil dari penelitian ini disarankan untuk dilakukan uji aktivitas sediaan gel mata kloramfenikol.

DAFTAR PUSTAKA

- Agnese, Brandenstein, Cech, Herting, M.G., and Soergel F. 2010. *Determination of The Gel Point of Poloxamers Using Different Rheological Methods*. Germany: BASF The Chemical Company.
- Agoes, Goeswin. 2009. *Sediaan Farmasi Steril*. Bandung: Penerbit ITB.
- Anief, M. 2000. *Ilmu Meracik Obat*. Yogyakarta: Universitas Gajah Mada Press.
- Ansel, C.H. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Penerjemah: F. Ibrahim. Jakarta: UI Press.
- Ball, A.P. et al. 1978. *Antibacterial Drugs Today*. Second Edition. Maryland: Park University Press Baltimore.
- Brain, K.R., K.A. Walters and A.C. Watkinson. 2002. Methods for Studying Percutaneous Absorption. In: K.A. Walters (editor). *Dermatological and Transdermal Formulations*. Marcel Dekker. New York.
- Carter. 1975. *Dispensing For Pharmaceutical Students*. Twelveth Edition. London: Pitman Medical Publishing Company.
- Charles, A. 1957. *Disease of The Eye*. Twenty Second Edition. London: The William and Wilkins Company.
- Departmen Kesehatan RI. 1995. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan RI. hal. 855-857.
- Department of Health Scottish Office. 1999. *British Pharmacopoeia*. Volume I. London: The Stationary Office.
- Ganiswara, Sulistia G. 1995. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi Keempat. Jakarta: FKUI Press.
- Gupta, Arohi, Nimita M. 2012. *Formulation and Evaluation of In situ Ophthalmic Drugs Delivery System*. International Journal of Pharmaceutical and Biological Archives. India: Swami Vivekanand College of Pharmacy.
- Guyton, A. C. 199. *Fisiologi Manusia dan Mekanisme Penyakit*. Edisi 3. Penerjemah: Petrus Andrianto. Jakarta: EGC. Hal 529
- Hoover, J. E. 1975. *Remington's Pharmaceutical Sciences*. 15th Edition. London: The Pharmaceutical Press. p: 302-303, 821-831, 1210, 1545.
- Honorf, M., Elisa T., Arto U. 2005. Cell Culture Models of The Ocular Barriers. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 60 (2005) 207–225
- Kuraesin, Ai. 2003. *Sediaan Obat Mata*. Fakultas Farmasi Unpad. Jatinangor.
- Maheswara, R.C., Firoz, S., Rajalakshmi, R., and Kumar, C.K. 2011. *Design and Evaluation of Chloramphenicol Thermoreversible Insitu Gels for Ocular Drugs Delivery*. International Journal of Innovative Pharmaceutical Research. India: Sree Vidyanikethan College of Pharmacy.
- Mutschler, Ernst. 1991. *Dinamika Obat*. Edisi Kelima. Bandung: Penerbit ITB.
- Nayak, NS, BS Shogali, RS Thakur. 2012. Formulation and evaluation of pH triggered in situ ophthalmic gel of moxifloxacin hydrochloride. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 4(2): 452-459.
- Patil, A.P., Tagalpallewar, A.A., Rasve, G.M., Bendre, A.V., and Khapekar, P.G. 2012. *A Novel Ophthalmic Drugs Delivery System: IN-SITU Gel*. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Reseach. Vol.3. India: Sinhgad Institute of Pharmacy.
- Pearce, Evelyn C. 2008. *Anatomi dan Fisiologi Untuk Paramedis*. Jakarta: PT. Gramedia.
- Pretha, JP, KK Rekha, NR, Khalid Elshafie. 2010. Formulation and evaluation of in situ ophthalmic gels of diclofenac sodium. *J. Chem. Pharm. Res*. 2(3):528-535
- Priyambodo, Bambang. 2007. *Manajemen Farmasi Industri*. Yogyakarta: Penerbit Global Pustaka Utama.
- Ramchandra, L.U., Vikas, D.G., Gadhve, M.V., Jadhav, S.L., and Gaikwad. 2012. *Design and Development of pH-Triggered In Situ Gelling System of*

- Ciprofloxacin*. International Research Journal of Pharmacy. Vol.3. India: Vishal Institute of Pharmaceutical Education and Research.
- Remington. 2005. The Science and Practice of Pharmacy. 21st Edition. Maryland: Lippincott Williams & Wilkins.
- Rowe, Raymond C., Paul J. Sheskey, Marian E. Quinn. 2009. *Handbook Of Pharmaceutical Excipients*. London: The Pharmaceutical Press.
- Shahank, N.N., Bharani, S.S., and Thakur, R.S. 2012. *Formulation and Evaluation of pH Trigeered In Situ Ophthalmic Gel of Moxiflocacin Hydrochloride*. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. Vol.4. India: Krupanidhi College of Pharmacy.
- Sidharta, Ilyas. 1996. *Penuntun Ilmu Penyakit Mata*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI. hal 125-136.
- Siswandono dan Soekardjo, B. 2000. *Kimia Medisinal*. Edisi Kedua. Surabaya: Universitas Airlangga Press.
- The United States Pharmacopeial Convention. 2007. USP edition 30. The Board of Trustees. Washington D.C.
- Voight, R. 1994. Buku Pelajaran Teknologi Farmasi. Penerjemah: Soendani Noerono. Yogyakarta: Gajah Mada University Press.
- Walters, K.A. 2004. Dermatological and Transdermal Formulation. Marcel Dekker. New York. p. 18, 25-26, 33, 103-105, 210, 337-338.
- Witt, Krista., D. Bucks. 2003. Studying in Vitro Skin Penetration and Drug Release to Optimize Dermatological Formulations dalam Pharmaceutical Technology. Advanstar Communication Inc. New York.