

SKRIPSI

PENGARUH KONSENTRASI PLURONIC F127 TERHADAP KARAKTERISTIK FISIK DAN PROFIL PELEPASAN ITRACONAZOL DARI GEL-FLAKES DISPERSI PADAT PADA FORMULASI GEL VAGINA TERMOSENSITIF

THE EFFECT OF PLURONIC F127 CONCENTRATION ON THE PHYSICAL CHARACTERISTICS AND ITRACONAZOLE RELEASE PROFILE BASED ON SOLID DISPERSION GEL-FLAKES ON THERMOSENSITIVE VAGINAL GEL FORMULATION

Disusun dan diajukan oleh

MUH. REZKY PRATAMA
N011 17 1305



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

**PENGARUH KONSENTRASI PLURONIC F127 TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIK DAN PROFIL PELEPASAN ITRACONAZOL
DARI GEL-*FLAKES* DISPERSI PADAT PADA FORMULASI GEL
VAGINA TERMOSENSITIF**

**THE EFFECT OF PLURONIC F127 CONCENTRATION ON THE
PHYSICAL CHARACTERISTICS AND ITRACONAZOLE RELEASE
PROFILE BASED ON SOLID DISPERSION GEL-*FLAKES* ON
THERMOSENSITIVE VAGINAL GEL FORMULATION**

SKRIPSI

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

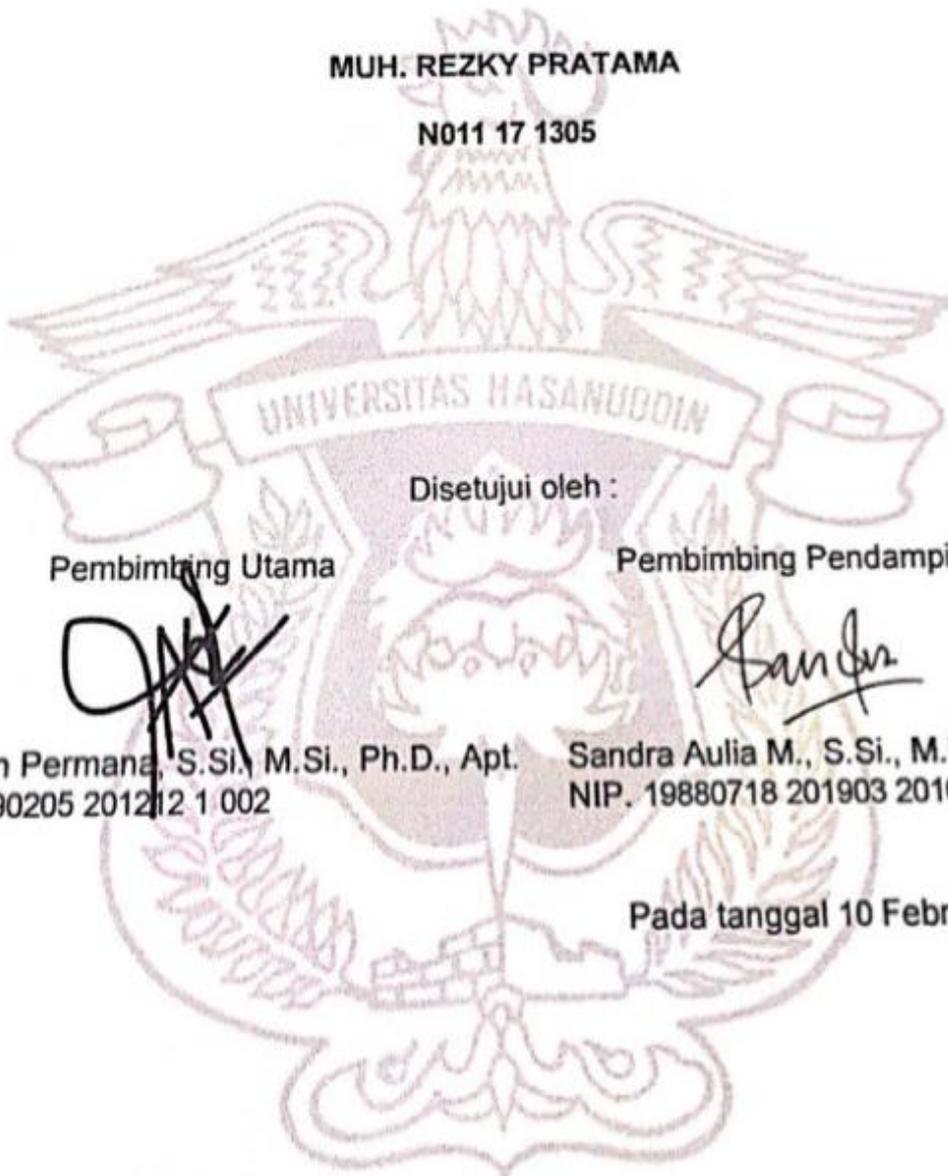
**MUH. REZKY PRATAMA
N011 17 1305**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

**PENGARUH KONSENTRASI PLURONIC F127 TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIK DAN PROFIL PELEPASAN ITRACONAZOL
DARI GEL-FLAKES DISPERSI PADAT PADA FORMULASI GEL
VAGINA TERMOSENSITIF**

MUH. REZKY PRATAMA

N011 17 1305



Disetujui oleh :

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

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

Sandra Aulia M., S.Si., M.Farm., Apt.
NIP. 19880718 201903 2016

Pada tanggal 10 Februari 2020

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

PENGARUH KONSENTRASI PLURONIC F127 TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIK DAN PROFIL PELEPASAN ITRACONAZOL
DARI GEL-FLAKES DISPERSI PADAT PADA FORMULASI GEL
VAGINA TERMOSENSITIF

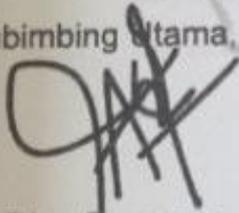
Disusun dan diajukan oleh

MUH. REZKY PRATAMA
N011 17 1305

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi
Program Sarjana Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal 10 Februari 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

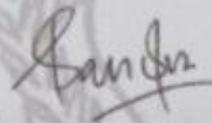
Menyetujui,

Pembimbing Utama,



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

Pembimbing Pendamping,



Sandra Aulia M., S.Si., M.Farm., Apt.
NIP. 19880718 201903 2016



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

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini ;

Nama : Muh. Rezky Pratama
NIM : N011171305
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa Skripsi dengan judul "Pengaruh Konsentrasi Pluronic F127 Terhadap Karakteristik Fisik Dan Profil Pelepasan Itraconazol Dari Gel-Flakes Dispersi Padat Pada Formulasi Gel Vagina Termosensitif" 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, 10 Februari 2021

Yang Menyatakan



Mu. Rezky Pratama

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah, puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas atas berkat, rahmat, dan petunjuk-Nya maka skripsi ini dapat diselesaikan. Berkat bantuan dan dorongan dari berbagai pihak penulis dapat melewati berbagai macam hambatan untuk menyelesaikan skripsi ini. Untuk 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 sekaligus sebagai orang tua dikampus yang telah meluangkan waktu, memberikan ilmu, arahan dan membimbing penulis dalam pembuatan skripsi ini dan membantu penulis menyelesaikan skripsi tepat waktu dan Ibu Sandra Aulia Mardikasari, S.Si., M.Farm., Apt. selaku pembimbing pendamping atas segala bimbingan dan arahan yang telah diberikan kepada penulis dalam proses penyelesaian skripsi ini.
2. Kedua Orang tua penulis, serta Saudara penulis, Azzahra Aprilia Pratiwi atas segala doa, dukungan moril, materil, dan selalu memberikan semangat kepada penulis.
3. Ibu Yusnita Rifai, S.Si., M.Pharm., Ph.D., Apt. dan Ibu Dr.Latifah Rahman, DESS., Apt. selaku tim penguji yang telah meluangkan waktu untuk memberikan banyak saran dan masukan yang membangun dalam penyelesaian skripsi ini.

4. Dekan dan para Wakil Dekan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin, serta seluruh staf dosen dan pegawai Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas ilmu, motivasi, bantuan, dan segala fasilitas yang diberikan selama penulis menempuh studi hingga menyelesaikan penelitian ini.
5. Bapak Abdul Rahim, S.Si., M.Si. Ph.D., Apt. selaku penasehat akademik yang telah memberikan banyak nasehat dan arahan selama penulis menempuh studi di Fakultas Farmasi.
6. Seluruh Asisten Laboratorium Farmasetika dan Laboratorium Biofarmasi Farmakologi dan Toksikologi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas segala ilmu dan diskusi-diskusi yang telah banyak diberikan kepada penulis.
7. Kadek Saka Dwipayanti selaku teman dekat penulis yang telah membantu, memberikan dukungan, doa dan semangat kepada penulis selama menyelesaikan skripsi.
8. Teman-teman BANANA Khansa, Hasriandi, Indhira Azhari Ghazali, Arini Putri Erdiana, Nur Islamiyah Syahrir, Windy Winalda Oktaviani, Rahmatillah Tamrin yang telah membantu dan mensupport penulis dari awal proposal hingga akhir , memberikan semangat, serta dukungan dalam menyusun skripsi ini.
9. Teman-teman Clostriboy, terutama Arfian Junior Amir, Muh. Azhar, Abdul Hamid, L.M Alif Fauzan Tamar yang telah membantu penulis, memberikan semangat, serta dukungan dalam menyusun skripsi ini.

10. Teman-teman *DDS Research Group*, terutama Kak Irma Nurfadilla Tuany dan Usmanengsih, yang selalu memberikan ilmu dan bantuan kepada penulis dalam menyusun skripsi.
11. Teman-teman seperjuangan angkatan 2017 Farmasi (CLOSTRIDIUM), terima kasih telah memberikan banyak dukungan, semangat, dan pengalaman berharga yang tidak terlupakan terutama dalam kepanitiaan, serta membantu dalam mengukir kisah selama kuliah baik di dalam kelas maupun di laboratorium.
12. Teman-teman dari Maperwa KEMAFAR UH periode 2019-2020 yang selalu memberikan perhatian, dukungan, dan semangat kepada penulis dalam menyusun skripsi.
13. 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, 10 Februari 2020

Muh. Rezky Pratama

ABSTRAK

MUH. REZKY PRATAMA. Pengaruh Konsentrasi Pluronic F127 Terhadap Karakteristik Fisik Dan Profil Pelepasan Itraconazol Dari Gel-*Flakes* Dispersi Padat Pada Formulasi Gel Vagina Termosensitif (dibimbing oleh Andi Dian Permana dan Sandra Aulia Mardikasari).

Kandidiasis vagina (KV) merupakan salah satu penyakit infeksi yang disebabkan oleh fungi dari spesies *C.albicans*. Itraconazol (ITZ) merupakan obat golongan anti jamur yang memiliki spektrum yang luas dan aktif melawan *C. Albicans* yang merupakan spesies utama yang menyebabkan terjadinya KV. ITZ diformulasikan kedalam bentuk gel-*flakes* dispersi padat untuk untuk mengontrol pelepasan ITZ. Untuk membantu penghantaran gel-*flakes* DP ITZ maka dibuat dalam bentuk gel termosensitif. Salah satu polimer yang paling umum digunakan dalam formulasi gel termosensitif yaitu Pluronic F127 (Pluronic F127). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh konsentrasi Pluronic F127 sebagai agen termosensitif terhadap karakteristik fisik serta profil pelepasan ITZ berbasis gel-*flakes* dispersi padat pada formulasi gel vagina termosensitif. Formula gel termosensitif dibuat menggunakan Pluronic F127 yang dibuat dalam 3 konsentrasi yang berbeda yaitu F1 (15%), F2 (17,5%), dan F3 (20%). Evaluasi yang dilakukan meliputi uji organoleptis, evaluasi suhu gelasi, pH, viskositas, uji mukoadhesif, uji permeasi dan retensi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa Pluronic F127 sebagai agen termosensitif mempengaruhi suhu gelasi, viskositas, waktu mukoadhesif, serta daya permeasi dan retensi. Dari hasil uji organoleptis dihasilkan gel yang tidak berbau, berwarna putih dan homogen. Berdasarkan analisis statistika, perbedaan konsentrasi Pluronic F127 menunjukkan pengaruh yang signifikan terhadap suhu gelasi, viskositas, waktu mukoadhesif, uji permeasi dan uji retensi. Selanjutnya diperoleh hasil bahwa F2 adalah formula optimal yang memenuhi persyaratan dalam formulasi gel termosensitif yang sesuai dari hasil uji suhu gelasi, waktu mukoadhesif dan retensi yang paling dibandingkan formula F1 dan F3.

Kata Kunci : kandidiasis vagina, gel-*flakes*, dispersi padat, itraconazole, gel termosensitif, Pluronic F127

ABSTRACT

MUH. REZKY PRATAMA. The Effect Of Pluronic F127 Concentration On The Physical Characteristics And Itraconazole Release Profile Based On Solid Dispersion Gel-Flakes On Thermosensitive Vaginal Gel Formulation (supervised by Andi Dian Permana and Sandra Aulia Mardikasari).

Vaginal candidiasis (VC) is an infectious disease caused by the fungi of the species *C. Albicans*. (ITZ) is an anti-fungal drug that has a broad spectrum and is active against *C. albicans* which is the main species that causes VC. To assist in the delivery of the ITZ DP gel-*flakes*, the DP gel-*flakes* were incorporated into a thermosensitive gel. One of the most commonly used polymers in thermosensitive gel formulations is Pluronic F127 (Pluronic F127). This study aimed to determine the effect of PLURONIC127 as a thermosensitive agent on the physical characteristics and release profiles of ITZ based solid dispersion gel-flake in a thermosensitive vaginal gel formulation. Thermosensitive gels were formulated using Pluronic 127 with 3 concentration ratios, namely F1 (15%), F2 (17.5%), and F3 (20%). The evaluation included organoleptic test, gelation temperature evaluation, pH, viscosity, mucoadhesive test, permeation and retention test. The results showed that Pluronic 127 as a thermosensitive agent affected gelation temperature, viscosity, mucoadhesive time, and permeation and retention power. The organoleptic test results produced a gel that is odorless, white and homogeneous in color. Based on statistical analysis, the difference in Pluronic F127 concentration showed a significant effect on gelation temperature, viscosity, mucoadhesive time, permeation test and retention test. Furthermore, the results obtained that F2 is the optimal formula that meets the requirements in the appropriate thermosensitive gel formulation from the results of the gelation temperature test, mucoadhesive time and the most retention compared to F1 and F3 formulations.

Keywords: vaginal candidiasis, itraconazole, solid dispersion, gel-*flakes*, thermosensitive gel, Pluronic F127

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	17
I.1. Latar Belakang	17
I.2. Rumusan Masalah	21
I.3. Tujuan Penelitian	21
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	22
II.1. Anatomi dan Fisiologi Vagina	22
II.2. Kelebihan dan Kekurangan Sediaan Vagina	24
II.3. Kandidiasis Vagina	25
II.4. Itraconazol	27
II.5. Dispersi Padat	28
II.6. Mukoadhesif	29
II.7. Gel Termosensitif	30
II.8. Uraian Bahan	32

	halaman
BAB III METODE PENELITIAN	35
III.1. Alat dan Bahan	35
III.2. Metode Kerja	35
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	43
IV.1. Karakteristik Gel termosensitif	43
IV.2. Suhu Gelasi	44
IV.3. pH	46
IV.4. Viskositas	48
IV.5. Uji Mukoadhesif	50
IV.6. Uji Permeasi	52
IV.7. Uji Retensi	54
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	58
V.1. Kesimpulan	57
V.2. Saran	57
DAFTAR PUSTAKA	60
LAMPIRAN	64

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Rancangan formula gel vagina termosensitif	31

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Anatomi Vagina	22
2. Kandidiasis Vagina	25
3. Struktur Itraconazol	27
4. Mekanisme Mukoadhesif	29
5. Struktur Pluronic F127	32
6. Mekanisme Kerja Pluronic	33
7. Uji Mukoadhesif	40
8. Alat Sel Difusi Franz	41
9. Sediaan gel vagina termosensitif	44
10. Diagram batang Suhu Gelasi	45
11. Diagram batang pH	46
12. Diagram batang Viskositas	48
13. Diagram batang Uji Mukoadhesif	50
14. Grafik Uji Permeasi	52
15. Diagram batang Uji Retensi	54
16. Panjang Gelombang ITZ dalam Cairan Vagina Buatan dan Metanol	63
17. Kurva Baku ITZ dalam Cairan Vagina Buatan	63
18. Kurva Baku ITZ dalam Cairan Metanol	64
19. Tahap Uji Mukoadhesif	64
20. Gel Termosensitif Sebelum Gelasi	65

	halaman
21. Gel Termosensitif Setelah Gelasi	65
22. Gambar Evaluasi	65

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Skema Kerja Penelitian	62
2. Panjang Gelombang Maksimum dan Kurva Baku	63
3. Gambar Penelitian	64
4. Perhitungan	70
5. Tabel Hasil Evaluasi	74
6. Data Hasil Analisis Statistika	86

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Kandidiasis vagina (kandidiasis vulvovaginal) (KV) merupakan salah satu penyakit yang paling banyak menyebabkan terjadinya infeksi pada mukosa vagina yang disebabkan oleh jamur (Luo, Dong and Pen, 2016). KV merupakan infeksi yang terjadi pada dinding vagina yang umumnya disebabkan oleh jamur dari genus *Candida* dimana sekitar 85-90% penyakit kandidiasis vaginalis disebabkan oleh *Candida albicans* (Karo *et al.*, 2016). Adanya ketidakseimbangan pertumbuhan antara flora normal dan jamur *Candida* yang terdapat pada vagina menyebabkan pertumbuhan berlebih dari *Candida albicans*. Pertumbuhan yang berlebih akan diikuti oleh terjadinya adhesi yang kemudian akan terjadi migrasi pada epitel vagina yang mengakibatkan kerusakan pada epitel dan gejala-gejala lain yang tidak menyenangkan (Emeribe, 2015; Johal *et al.*, 2016). Saat ini KV merupakan masalah global yang paling sering terjadi karena prevalensinya yang tinggi. Hal ini disebabkan munculnya spesies *Candida* yang mampu membentuk biofilm terhadap obat antijamur sehingga terjadi resistensi terhadap penggunaan obat antijamur yang sering digunakan seperti golongan azole (Bitew, 2018). Pada tahun 2013 di India telah dilaporkan bahwa penyakit KV menyerang wanita dengan

usia reproduksi sekitar 21 – 30 tahun (Johal *et al.*, 2016). Adapun di Indonesia penyakit KV juga menjadi salah satu penyakit infeksi yang seringkali terjadi. Hal ini kemungkinan disebabkan karena Indonesia merupakan negara yang mempunyai iklim tropis dengan suhu udara dan kelembaban yang tinggi yang merupakan salah satu faktor yang mendukung pertumbuhan jamur. Hasil penelitian terkait Kandidiasis yang dilakukan oleh Divisi Mikologi URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya dalam kurun waktu 4 tahun didapatkan beberapa kesimpulan bahwa jumlah kunjungan pasien mengalami penurunan dari tahun 2013 hingga tahun 2015 dan sedikit mengalami peningkatan pada tahun 2016 (Puspitasari *et al.*, 2016).

Saat ini, obat-obat yang sering digunakan dalam pengobatan KV adalah antijamur dari golongan azole. Itrakonazol (ITZ) adalah golongan triazol generasi pertama yang masih sering digunakan secara luas hingga saat ini dalam pengobatan KV. ITZ merupakan salah satu antijamur yang memiliki spektrum luas yang ditujukan untuk pengobatan infeksi jamur lokal maupun sistemik (Apsari, 2013). Dosis umum penggunaan ITZ dalam pengobatan KV secara oral yaitu 100 mg sedangkan untuk sediaan sediaan topikal yaitu 1%. ITZ memiliki sifat kelarutan yang rendah dan digolongkan dalam BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) kelas II yang menyebabkan bioavailabilitas dari ITZ berkurang dalam tubuh ketika digunakan secara oral. Adapun jenis penghantaran obat yang paling umum digunakan dalam pengobatan KV

yaitu melalui sediaan yang digunakan secara oral seperti tablet dan kapsul maupun sediaan yang digunakan secara topikal seperti gel, krim dan salep. Pemberian obat secara oral terutama dari golongan azole yang efektif membunuh jamur candida memiliki kekurangan dimana beberapa obat memiliki sifat hidrofobik yang tinggi dan absorpsinya yang buruk (Kast. et. al) sehingga efek terapi yang diinginkan tidak tercapai. Gel merupakan salah satu sistem penghantaran obat yang sering digunakan untuk gangguan lokal (Thakkar *et al.*, 2015). Keuntungan utama dari penggunaan obat secara topikal yaitu mampu menghantarkan zat aktif langsung ke lokasi target dan menjaga konsentrasi zat aktif di lokasi target untuk jangka waktu yang lama. Penelitian terkini terkait gel ITZ yang mengandung polaxamer dalam pengobatan KV memiliki keuntungan yaitu mudah digunakan dan mampu menutupi seluruh mukosa vagina yang terkena infeksi, namun gel tersebut belum efektif dan masih memiliki kekurangan dimana sifat mukoadhesif-nya yang rendah sehingga mudah terlepas dari dinding vagina yang menyebabkan waktu kontak obat dengan lokasi infeksi menjadi lebih singkat (Karavana *et al.*, 2012).

Berbagai teknik telah digunakan untuk meningkatkan kelarutan bagi obat-obat yang buruk kelarutannya dalam air, termasuk menggunakan surfaktan, pembentukan kompleks, dan teknik dispersi padat (DP) (Pawar *et al.*, 2014). Teknik DP telah diaplikasikan untuk meningkatkan kelarutan dari berbagai macam jenis obat hidrofobik seperti stripentol

(Afifia, 2015), etoricoxib (Das *et al.*, 2011) dan ibuprofen (Akter and Saha, 2015).

Untuk mengontrol pelepasan DP-ITZ di dalam vagina, perlu dikembangkan sistem penghantaran ITZ. Gel-*flakes* merupakan gel yang mengandung serpihan dispersi padat yang berbentuk seperti benang tipis dengan struktur poligonal yang bertujuan untuk menjerat ITZ ke dalam lipatan yang terdapat pada epitel vagina yang menyebabkan kontak obat menjadi lebih lama serta pelepasan obat yang bertahap (Abd Ellah *et al.*, 2019). Menurut penelitian yang dilakukan Permana *et al.* (2020) didapatkan hasil bahwa formulasi DP-ITZ menggunakan kombinasi dari polimer PVP K-30 dan PEG 6000 menjadi bentuk gel *flakes* dapat mengontrol pelepasan ITZ secara *in-vitro*.

Untuk memfasilitasi penghantaran gel-*flakes*-DP dari ITZ, perlu dikembangkan sistem penghantaran vagina yang cocok. Gel termosensitif vagina merupakan suatu sistem gel yang sensitif terhadap perubahan suhu. Ada beberapa keuntungan penggunaan gel sistem *in-situ* seperti gel termosensitif dibandingkan gel lain yaitu mudah dalam menerapkan dosis, mudah digunakan, mengurangi frekuensi pemberian dan melindungi obat dari perubahan kondisi lingkungan. Salah satu polimer yang dapat digunakan adalah pluronic F127. Keuntungan penggunaan Pluronic F127 yaitu polimer ini peka terhadap perubahan suhu serta dapat meningkatkan durasi tinggal obat (Haque, 2018). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa penghantaran protein dan

peptida menggunakan polimer Pluronic F127 dalam bentuk termosensitif gel dapat memberikan peningkatan termostabilitas, kemanjuran terapi berkepanjangan melalui fenomena pelepasan berkelanjutan, dan menunjukkan toksisitas yang rendah (Sajid, Akash and Rehman, 2014). Penelitian yang dilakukan oleh Ibrahim *et al* menunjukkan bahwa keuntungan menggunakan Pluronic F127 pada cairan gel memungkinkan gel mengalir dengan bebas dan cepat berubah menjadi gel pada suhu vagina (37°C) (Ibrahim *et al.*, 2012). Pada penelitian ini, gel-*flakes* yang mengandung DP-ITZ diformulasikan ke dalam gel Pluronic F127 untuk pemberian intravaginal. Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh berbagai konsentrasi Pluronic F127 terhadap karakter fisik dan profil pelepasan gel-*flakes* ITZ yang diformulasikan ke dalam sediaan vagina gel termosensitif.

I.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dari latar belakang di atas maka diperoleh rumusan masalah dari penelitian ini yaitu :

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi pluronic F127 terhadap karakteristik fisik gel vagina termosensitif berbasis gel-*flakes* DP-ITZ?
2. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi pluronic F127 terhadap profil pelepasan gel vagina termosensitif berbasis gel-*flakes* DP-ITZ ?
3. Berapakah konsentrasi pluronic F127 yang menghasilkan

formula optimal pada sediaan gel vagina termosensitif berbasis gel-*flakes* DP-ITZ ?

I.3. Tujuan Penelitian

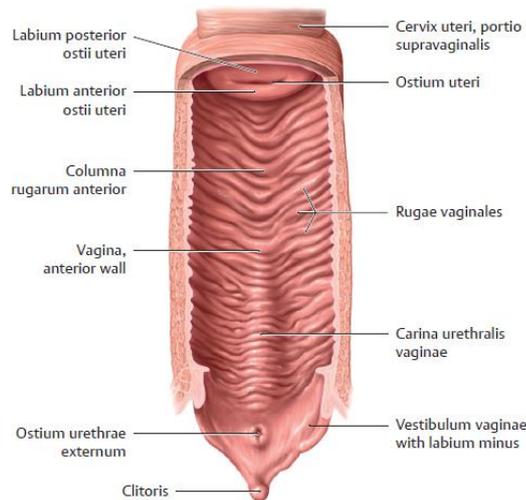
Berdasarkan uraian rumusan masalah di atas maka tujuan penelitian ini adalah :

1. Untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi pluronic F127 terhadap karakteristik fisik gel vagina termosensitif berbasis gel-*flakes* DP-ITZ.
2. Untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi pluronic F127 terhadap profil pelepasan gel vagina termosensitif berbasis gel-*flakes* DP-ITZ.
3. Untuk mengetahui konsentrasi pluronic F127 yang menghasilkan formula optimal pada sediaan gel vagina termosensitif berbasis gel-*flakes* DP-ITZ.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Anatomi dan Fisiologi Vagina



Gambar 1. Anatomi Vagina (Martini et al., 2008)

Vagina adalah suatu daerah lunak yang terbentuk oleh jaringan sekitarnya dan ikatannya ke dinding pelvis. Ikatan ini terletak di bagian lateral dari vagina, sehingga rongganya membelah melintang, dengan bagian dinding anterior dan posterior yang menyambung satu sama lain. Pada keadaan normal, dinding anterior dan posterior vagina terletak berdekatan, dengan hanya terdapat sedikit ruang yang menghalangi pada bagian lateral. Panjang vagina bervariasi, umumnya bagian anterior 6 sampai 7 cm dan posterior antara 7- 10 cm. Selain itu vagina merupakan organ kelamin wanita yang menghubungkan alat kelamin luar dengan rahim. Vagina terdiri atas otot yang membujur ke arah belakang. Dinding vagina memiliki banyak lipatan meskipun lebih tipis dari rahim. Selain itu,

mukus yang dihasilkan dari dindingnya berfungsi mempermudah persalinan. Ujung atas ruang vagina dibagi menjadi anterior, posterior dan 2 fornix lateral oleh serviks (Lewicky-Gaupp et al., 2010).

Bagian-bagian yang berada di dalam vagina pada kondisi sehat, seluruh permukaan selaputnya ditutupi oleh cairan mukosa, dalam jumlah yang sangat sedikit, dan transparan. Cairan ini memiliki fungsi perlindungan yang penting dengan cara menjaga agar vagina tetap lembab dan licin dan mencegah bakteri serta kuman-kuman lain untuk masuk ke dalam rahim. Mukus tersebut dihasilkan dari campuran produk asam dengan cairan katamenial ketika dikeluarkan sehingga memberikan sifat-sifat khusus yang dapat dikarakterisasi. Asam yang terdapat dalam lendir vagina, memiliki sifat yang serupa dengan asetat yang memiliki sifat mudah bercampur dengan senyawa protein yang terkandung dalam darah dan cairan sekresi, yang dapat terlarut dan membentuk suatu cairan mukus yang dapat bersifat antiseptik (Bennett et al., 2017).

pH vagina wanita usia subur yang sehat berkisar dari 4 hingga 5. Lingkungan vagina yang sedikit asam (disebabkan adanya asam laktat yang diproduksi oleh *Lactobacillus acidophilus*) merupakan mekanisme pertahanan yang sangat penting karena merupakan pertahanan alami terhadap kolonisasi organisme pirogenik. pH vagina dapat dipengaruhi oleh adanya lendir serviks dan juga dengan jumlah cairan vagina yang melumasi. pH vagina dapat meningkat selama menstruasi dan juga

setelah koitus karena adanya semen yang sedikit basa. Selanjutnya produk kebersihan sering mengakibatkan terjadinya peningkatan pH vagina karena perubahan lokal mikroflora, yang memungkinkan proliferasi bakteri patogen dan jamur (Yu et al., 2011)

II.2. Kelebihan dan kekurangan sediaan vagina

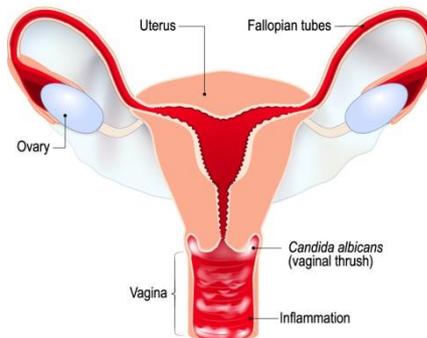
II.2.1. Kelebihan sediaan vagina (Srikrishna and Cardozo, 2012)

1. Pemberiaan dosis regimen yang lebih rendah karena mampu menggunakan sistem pelepasan terkontrol.
2. Dapat digunakan untuk pemberian obat-obatan yang tidak stabil jika diberikan secara oral.
3. Dapat digunakan bagi pasien yang tidak mampu mengkonsumsi obat secara oral.
4. Menghindari terjadinya *first-pass effect*
5. Menghindari terjadinya efek samping yang disebabkan oleh pemberian secara oral

II.2.2. Kekurangan sediaan vagina (Srikrishna and Cardozo, 2012)

1. Beberapa orang merasakan perasaan yang kurang nyaman ketika menggunakan sediaan vagina.
2. Kemungkinan dapat terjadi iritasi lokal.
3. Lebih sulit digunakan dibandingkan sediaan oral.

II.3. Vagina Kandidiasis

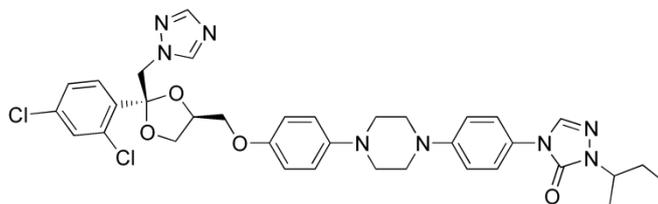


Gambar 2. Kandidiasis Vagina

Kandidiasis vagina (kandidiasis vulvovaginal) (KV) merupakan salah satu penyakit yang paling banyak menyebabkan terjadinya infeksi pada mukosa vagina yang disebabkan oleh jamur (Luo et al., 2016). KV merupakan infeksi jamur pada dinding vagina yang disebabkan oleh jamur dari genus *Candida albicans* dan jamur lain dari genus *Candida*. Penyebab yang paling sering mengakibatkan terjadinya kandidiasis vaginalis adalah *Candida albicans* yaitu sekitar 85-90% (Karo et al., 2016). Adanya ketidakseimbangan yang terjadi antara organisme flora normal alami vagina menyebabkan pertumbuhan berlebih dari jamur *Candida albicans*. Pertumbuhan yang berlebih akan diikuti oleh terjadinya adhesi yang kemudian akan terjadi migrasi pada epitel vagina yang mengakibatkan kerusakan pada epitel dan gejala-gejala lain yang tidak menyenangkan (Emeribe, 2015; Johal et al., 2016). KV saat ini merupakan masalah global yang menjadi perhatian karena prevalensinya yang tinggi, adanya risiko pembentukan biofilm dan kemunculan *Candida* yang sudah resistensi

terhadap obat antijamur yang sering digunakan seperti azole (Bitew, 2018). Dalam keadaan normal, *Lactobacillus* pada vagina akan memproduksi asam laktat yang bertindak sebagai penyangga atau dapat mempertahankan pH vagina dalam kisaran 4–5 (asam) serta menghasilkan bakteriosin dan hidrogen peroksida (H₂O₂), yang berfungsi menahan pertumbuhan mikroba patogen yang berlebihan. Namun dalam kondisi tertentu, ketika keseimbangan ini terganggu, terjadi pertumbuhan yang berlebihan dari *Candida albicans* dan terjadi penurunan aktivitas *Lactobacillus* spp. dalam vagina, sehingga fungsinya pertahanannya pun melemah (Cassone, 2015). Peningkatan pertumbuhan *Candida albicans* dipengaruhi oleh dua faktor penting yang bertanggung jawab dalam perkembangan penyakit KV yaitu, kolonisasi epitel vagina dan transformasi asimtomatik (fase saprofit) menjadi simtomatik (fase patogenichyphal) (Johal et al., 2016). KV seperti kebanyakan penyakit vulva lainnya, mampu menyebabkan tekanan psikologis yang hebat dan berdampak negatif pada kualitas hidup (Bitew and Abebaw, 2018). Tanda-tanda dan gejala KV tanpa komplikasi yaitu keluarnya cairan keruh berwarna putih yang berhubungan dengan pruritus vagina dan vulva, timbulnya rasa nyeri, terbakar, eritema. dan / atau edema (van Schalkwyk et al., 2015).

II.4. Itraconazole



Gambar 3. Struktur Itraconazole

ITZ berbentuk serbuk putih, hampir tidak berbau, kristal, atau padatan putih. Praktis tidak larut dalam air dan larutan yang bersifat asam (Bae et al., 2011). ITZ bersifat lipofilik dan memiliki ikatan protein plasma sebesar 99,8%. Meskipun memiliki ikatan protein plasma yang tinggi, ITZ dalam jaringan seperti ginjal, hati, tulang, lambung, limpa, dan otot juga memiliki yang konsentrasi tinggi. ITZ dapat terakumulasi dalam jaringan yang rentan terhadap infeksi jamur, seperti kulit, kuku, paru-paru, dan saluran genital wanita (Lestner and Hope, 2013)

ITZ merupakan salah satu antijamur yang memiliki spektrum luas yang ditujukan untuk pengobatan infeksi jamur lokal maupun sistemik (Apsari, 2013). Dalam bentuk sediaan oral ITZ diberikan pada dosis 100 mg dan 1% untuk dosis sediaan topikal. ITZ terbuat dari campuran rasemat 1:1:1:1 dari empat diastereomer (dua pasangan enansiomer) dengan rumus molekul $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$ dan massa molekul 705,64 g/mol. Kelarutan ITZ dalam air adalah kurang dari 1 mg/1 mL dengan koefisien partisi sebesar 5 sehingga ITZ memiliki bioavailabilitas dari sangat rendah. Mekanisme dari ITZ yaitu berinteraksi dengan 14- α demethylase, enzim sitokrom P-450 yang diperlukan untuk mengubah lanosterol menjadi

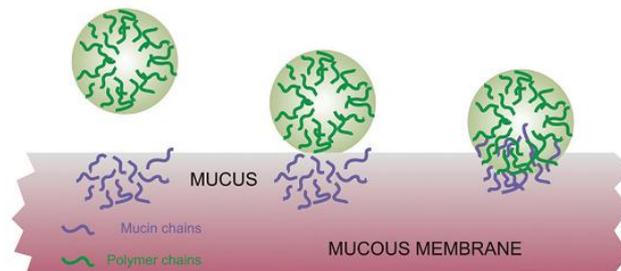
ergosterol. Karena ergosterol adalah komponen penting dari membran sel fungi, penghambatan sintesis yang terjadi akan menghasilkan peningkatan permeabilitas seluler yang menyebabkan kebocoran pada sel fungi. ITZ juga dapat menghambat respirasi endogen, berinteraksi dengan membran fosfolipid, menghambat transformasi ragi menjadi bentuk miselium, menghambat penyerapan purin, dan mengganggu biosintesis trigliserida dan / atau fosfolipid (Tsai, 2019).

II.5. Dispersi Padat

Dispersi Padat merupakan suatu istilah yang mengacu pada suatu padatan yang terdiri dari setidaknya dua yang berbeda komponen, yang umumnya yaitu molekul obat yang bersifat hidrofobik dan pembawa yang bersifat hidrofilik. Pembawa bisa jadi berbentuk kristal atau amorf. Saat padatan ini terdispersi oleh media yang berair, maka pembawa akan larut dan obat akan dilepaskan dengan baik dalam bentuk partikel koloid sehingga terjadi peningkatan kelarutan / laju disolusi obat buruk kelarutannya dalam air (Bashir *et al*, 2017). Adapun penggunaan dispersi padat dalam ilmu farmasetika yaitu Untuk meningkatkan bioavailibitas obat yang buruk kelarutannya dengan cara meningkatkan kelarutan / disolusi obat tersebut, untuk mendapatkan distribusi serta keseragam dosis dalam jumlah kecil obat dalam bentuk padat, untuk mengurangi efek samping dengan pemberian sebagai inklusi yang dapat memperparah kerusakan selaput lendir pada lambung yang disebabkan oleh non steroid tertentu atau obat anti inflamasi, dan untuk menutupi rasa dan bau yang

tidak enak dan menghindari inkompatibilitas yang tidak diinginkan (Bashir *et al*, 2017).

II.6. Mukoadhesif



Gambar 4. Mekanisme mukoadhesif

Mukoadhesif merupakan salah satu sistem penghantaran obat secara terkontrol di suatu wilayah tertentu dan memperpanjang waktu retensi obat, sehingga meningkatkan bioavailabilitasnya (Rençber *et al.*, 2017). Mukoadesif mampu meminimalkan efek samping obat karena pelepasannya yang terkontrol sehingga frekuensi pemberian dapat diminimalkan. Teori elektronik merupakan teori yang digunakan dalam menggambarkan sifat mukoadhesif dimana karakteristik adhesi tergantung pada transfer elektron antara sistem mukoadhesif dan mukosa, yang timbul disebabkan perbedaan dalam struktur elektronik dari suatu molekul yang saling berinteraksi. Perpindahan elektron menyebabkan pembentukan lapisan ganda muatan listrik pada permukaan mukosa dan zat mukoadhesif, yang menghasilkan kekuatan untuk saling tarik menarik dalam lapisan ganda yang terbentuk. Selain teori eletronik juga terjadi interkasi antara ikatan molekul yang terdapat pada mukus dan zat mukoadhesif. Ikatan sekunder timbul terutama karena adanya ikatan

hidrogen, interaksi hidrofobik dan kekuatan *van-der-Waals*. Sementara itu karena interaksi ini membutuhkan lebih sedikit energi untuk 'memutuskan', sehingga ikatan sekunder merupakan interaksi permukaan yang paling sering terjadi dalam proses mukoadhesif karena memiliki keuntungan menjadi ikatan semi permanen (Zhu et al., 2013). Oleh karena itu, formulasi mukoadhesif telah sangat penting untuk diaplikasikan dalam pengobatan penyakit vagina. Formulasi ini mampu memberikan interaksi antara polimer mukoadhesif dan epitel mukosa vagina sehingga dapat meningkatkan waktu tinggal di tempat aplikasi mukosa yang terkena penyakit (Rençber et al., 2017).

II.7. Gel Termosensitif

Gel termosensitif merupakan suatu sistem pembentukan gel *in situ* yang menghantarkan obat dalam bentuk larutan sebelum pemberian dalam tubuh dan setelah diberikan akan mengalami gelasi *in situ*, yang disebabkan oleh stimulus eksternal yang akan melepaskan secara terkontrol (Majeed and Khan, 2019).

Pembentukan sistem gel *in situ* akhir-akhir ini menjadi populer karena memiliki banyak keuntungan seperti peningkatan kepatuhan pasien serta berkurangnya frekuensi pemberian obat. '*In situ*' merupakan bahasa Latin yang bermakna 'pada posisi'. Ada beberapa mekanisme pembentukan gel *in situ* diantaranya yaitu perubahan pH, modifikasi suhu dan pertukaran pelarut. Pada umumnya rute pemberian menggunakan sistem gel *in situ* adalah hidung, oftalmik, vagina, injeksi, intraperitoneal,

dan rektal (Mohanty et al., 2018). 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).

Pembentukan gelasi disebabkan interaksi ikatan silang rantai polimer yang dengan pembentukan ikatan kovalen (ikatan silang kimia) atau pembentukan ikatan non-kovalen (ikatan silang fisik) dari polimer yang digunakan. Pembentukan sistem gel *in situ* dapat diartikan sebagai suatu larutan yang memiliki viskositas rendah dan akan mengalami transisi fase dalam *cul-de-sac* konjungtiva untuk membentuk gel viskoelastik disebabkan adanya perubahan konformasi polimer dalam merespon suhu lingkungan fisiologis tubuh.

Adapun karakteristik ideal polimer yang digunakan untuk pembuatan gel *in situ* termosensitif yaitu: (Mohanty et al., 2018)

1. Polimer harus memiliki kemampuan untuk melekat pada membran mukosa
2. Tidak memberikan efek toksik
3. Viskositas polimer harus berkurang dengan peningkatan laju geser
4. Memiliki sifat aliran pseudoplastik
5. Memiliki toleransi yang baik dan penampakan yang jernih
6. Mampu berubah menjadi gel pada suhu tubuh

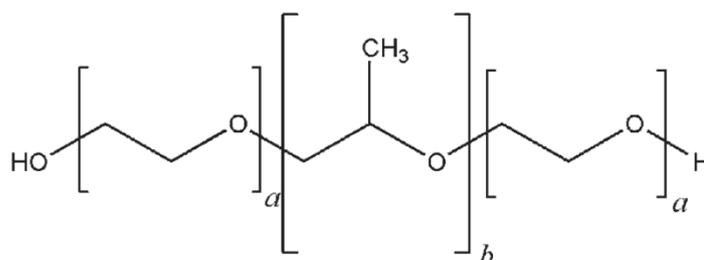
Adapun Keuntungan dari gel *in situ* antara lain: (Majeed and Khan, 2019)

1. Penggunaan yang lebih mudah dibandingkan dengan salep.
2. Pengurangan efek samping yang tidak diinginkan karena penyerapan sistemik (yaitu efek samping sistemik berkurang).
3. Pemberian jumlah yang dosis akurat dan dapat direproduksi secara terpisah dengan formulasi yang sudah berbentuk gel.
4. Mampu melepaskan obat secara berkelanjutan dan berkepanjangan.
5. Berkurangnya frekuensi pemberian mampu meningkatkan kepatuhan dan kenyamanan pasien.
6. Umumnya lebih nyaman daripada insersi tidak larut atau larut.

Kekurangan dari gel *in situ* antara lain: (Mohanty et al., 2018; Sarada et al., 2015)

II.8. Uraian Bahan

- Pluronic F127



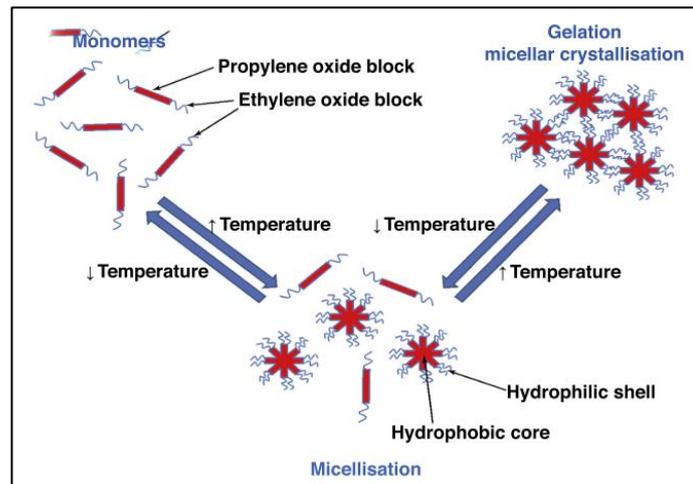
Gambar 5. Struktur Pluronic F127

Pluronic F127 merupakan kopolimer tri-blok yang larut dalam air yang terdiri dari dua monomer inti yaitu polietilena oksida (PEO) dan

polipropilena oksida (PPO) dalam konfigurasi co-polimer ABA. PPO adalah bagian tengah yang memiliki sifat hidrofobik yang dikelilingi di kedua sisi oleh PEO.

Secara umum, Pluronic F127 berbentuk butiran putih, seperti lilin dan mengalir bebas. Pluronic F127 bersifat tidak berasa, praktis tidak berbau dan larut dalam air. Larutan encer dari Pluronic F127 stabil dengan adanya alkali, asam, dan ion logam. Pluronic F127 memiliki berat molekul yaitu 12600. Pluronic F127 memiliki pH berkisar 6-7,4 dan memiliki titik didih pada suhu 55-57°C. Setiap jenis Pluronic memiliki rasio PEO dan PPO yang berbeda. Pluronic F127 memiliki 70% PEO. Pluronic F127 memiliki rasio PPO yang lebih banyak (30%) dibandingkan Pluronic lainnya (Russo and Villa, 2019). Pluronic F127 memiliki daya pelarutan yang baik, toksisitas rendah, dan dianggap sebagai media yang baik untuk sistem penghantaran obat. Pada konsentrasi rendah Pluronic F127 dapat membentuk misel monomolekuler dan pada konsentrasi yang lebih tinggi menghasilkan agregat multimolekul yang terdiri dari inti pusat yang bersifat hidrofobik dengan rantai poloksietilen hidrofilik (Domínguez delgado *et al.*, 2016).

Pluronic F127 memiliki kemampuan pengaturan termal yang baik dan peningkatan waktu tinggal obat, dapat memberikan bentuk gel yang transparan dan tidak berwarna. Pluronic F127 yang dilarutkan dalam air dapat membentuk gel termoreversibel (Majeed and Khan, 2019).



Gambar 6. Mekanisme Kerja Pluronic F127 (Soliman et al., 2019)

Mengingat sifat strukturnya yang menyerupai struktur surfaktan, molekul-molekul dari Pluronic F127 mampu berasosiasi dengan diri sendiri dan membentuk misel pada konsentrasi tertentu yang dikenal sebagai konsentrasi misel kritis (CMC). Selama pembentukan misel, PPO akan berinteraksi melalui ikatan van der Waals untuk membentuk inti misel hidrofobik, sedangkan PEO menempati kulit misel, dan berinteraksi dengan molekul air melalui ikatan hidrogen. Ketika terjadi peningkatan suhu, maka terjadi interaksi antara PPO seperti desolvasi polimer, sehingga meningkatkan pembentukan misel pada konsentrasi polimer yang lebih rendah. Setelah terjadi pemanasan lebih lanjut dari larutan misel, agregat misel Pluronic F127 pada suhu tertentu sistem fluiditasnya akan menurun secara tiba-tiba, yang mengakibatkan terjadinya pembentukan gel. Proses ini akan berlangsung secara reversibel karena pendinginan mengubah gel kembali ke keadaan sol aslinya (Gambar 6) (Soliman et al., 2019).