

**Itraconazole-Fosfatidilkolin Dalam Gel Thermosensitif Mukoadhesif
Sebagai Peningkat Efektifitas Terapi Vulvovaginal Candidiasis:
Optimasi, Karakterisasi, Evaluasi Ex Vivo**

*Itraconazole-Phosphatidylcholine In The Thermosensitive Mucoadhesive
Gel For Enhanced Effectiveness Therapy Of Vulvovaginal Candidiasis:
Optimization, Characterization, Ex Vivo Studies*

**MULI SUKMAWATY
N012201019**



**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**Itraconazole-Fosfatidilkolin Dalam Gel Thermosensitif Mukoadhesif
Sebagai Peningkat Efektifitas Terapi Vulvovaginal Candidiasis:
Optimasi, Karakterisasi, Evaluasi Ex Vivo**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Magister Ilmu Farmasi

Disusun dan diajukan oleh

MULI SUKMAWATY

**PROGRAM PASCASARJANA
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

**Itraconazole-Fosfatidilkolin Dalam Gel Thermosensitif Mukoadhesif
Sebagai Peningkat Efektifitas Terapi Vulvovaginal Candidiasis:
Optimasi, Karakterisasi, Evaluasi Ex Vivo**

Disusun dan diajukan oleh

MULI SUKMAWATY

N012201019

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Magister Farmasi
Sains Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin

pada tanggal 29 Desember 2022

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan
Menyetujui,

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping



Prof. Dr. Latifah Rahman, DESS., Apt.
NIP. 19570615 198403 2 002



Prof. Dr. Sartini, M.Si., Apt
NIP. 19611111 198703 2 001

Ketua Program Studi Magister
Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi,

Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin,



Muhammad Aswad, M.Si., Ph.D., Apt.
NIP. 19800101 20031 2 1004



Prof. Dr. rer. nat. Marianti A Manggau, Apt.
NIP. 19670319 199203 2 002

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Muli Sukmawaty
NIM : N012201019
Program studi : Farmasi
Jenjang : S2

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

"Itraconazole-Fosfatidilkolin Dalam Gel Thermosensitif Mucoadhesif Sebagai Peningkat Efektifitas Terapi Vulvovaginal Candidiasis: Optimasi, Karakterisasi, Evaluasi Ex Vivo"

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain bahwa tesis yang saya tulis ini benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 29 Desember 2022

Yang Menyatakan



Muli Sukmawaty

PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT, karena atas berkat dan rahmat-Nya sehingga Tesis yang berjudul “Itraconazole-Fosfatidilkolin Dalam Gel Thermosensitive Mucoadhesive Sebagai Peningkat Efektifitas Terapi Vulvovaginal Candidiasis: Optimasi, Karakterisasi, Evaluasi Ex Vivo” dapat terselesaikan dengan baik.

Penulis menyadari bahwa banyak kekurangan yang terdapat dalam Tesis ini, akibat keterbatasan pengetahuan penulis. Olehnya itu, penulis selalu membuka diri untuk menerima kritik dan saran dari berbagai pihak sebagai upaya dalam penyempurnaan Tesis ini.

Dalam penyusunan Tesis ini, penulis mendapat bantuan, dorongan, motivasi dan semangat serta bimbingan dari berbagai pihak. Olehnya itu, suatu kebahagiaan bagi penulis untuk menyampaikan rasa terima kasih yang tulus dan ikhlas, serta penghargaan yang setinggi-tingginya, terutama kepada:

1. Allah SWT yang telah memberikan kesehatan, kekuatan serta kemudahan dalam penulisan ini. Puji syukur yang tiada hentinya penulis panjatkan kehadiran Allah SWT.
2. Prof. Dr. Latifah Rahman,DESS.,Apt dan Prof. Dr. Sartini., M.Si.,Apt yang telah banyak meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan, motivasi, saran serta dukungan selama proses penulisan proposal, penelitian bahkan sampai pada penyelesaian tesis ini.

3. Nurhasni Hasan.,M.Si.,M.Pharm.Sc.,Ph.D.,Apt; Prof.Dr.Gemini Alam, M.Si.,Apt dan Muh. Akbar Bahar, M.Pharm.Sc.,Ph.D.,Apt yang telah memberikan koreksi dan saran dalam penyusunan tesis ini. Tidak lupa pula penulis mengucapkan terima kasih kepada Dekan/Wakil Dekan, Ketua Prodi, Staf Dosen dan Akademik, Perpustakaan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
4. Andi Dian Permana., M.Si., Ph.D., Apt beserta tim laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi atas segala bantuan dan dukungan selama proses penelitian. Penulis merasa sangat beruntung memiliki kesempatan belajar banyak hal dari mereka.
5. Lembaga Pengelola Dana Pendidikan (LPDP) yang telah memberikan kepercayaan dan kesempatan untuk melanjutkan pendidikan Magister Farmasi.
6. Kementrian Pendidikan, Kebudayaan, Riset dan Teknologi atas kesempatan dan kepercayaan yang diberikan melalui bantuan dana hibah Penelitian Tesis Magister.
7. Pimpinan Politeknik Kesehatan Kementrian Kesehatan RI Makassar yang telah memberikan kesempatan dan keluasan untuk dapat mengembangkan diri melalui program tugas belajar.
8. Rizkie Adi Nugroho,S.Kel suami penulis, orang tua dan anak-anak penulis yang telah memberikan dukungan dan pengertian selama proses perkuliahan, proses penelitian hingga tersusunnya tesis ini.

9. Rekan-rekan mahasiswa/i Magister Farmasi Angk. 2020 atas dukungan dan bantuannya selama proses perkuliahan hingga tersusunnya tesis ini.
10. Rekan sejawat di Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan RI Makassar yang telah memberikan dukungan dan bantuannya selama proses penelitian hingga tersusunnya tesis ini.

Penulis menyadari bahwa penyusunan Tesis ini tidak luput dari kesalahan karena penulis selaku manusia biasa yang kapasitas ilmunya masih sangat terbatas. Oleh karena itu, penulis harapan masukan dan kritikan yang bersifat konstruktif untuk perbaikan selanjutnya. Akhirnya, penulis berharap semoga Tesis ini bermanfaat bagi yang membutuhkan.

Makassar, Desember 2022

Penyusun

Muli Sukmawaty

ABSTRAK

MULI SUKMAWATY "Itraconazole-Fosfatidilkolin Dalam Gel Thermosensitif Mucoadhesif Sebagai Peningkat Efektifitas Terapi Vulvovaginal Candidiasis: Optimasi, Karakterisasi, Evaluasi Ex Vivo" (Dibimbing oleh Latifah Rahman dan Sartini)

Itraconazole (ITR) adalah obat antifungal untuk penanganan vulvovaginal *candidiasis* (VVC) dengan sifat kelarutan rendah namun permeabilitas tinggi. Sistem penghantaran obat secara lokal pada area yang terinfeksi terbukti lebih baik selain dapat menghindari resiko efek samping. Kompleksasi antara lipid dan zat aktif dinilai mampu meningkatkan kelarutan zat aktif yang bersifat hidrofobik. Di sisi lain sistem pembersihan alami vagina mempersingkat waktu tinggal obat di dalam vagina mengakibatkan efektifitas terapi lokal pada VVC sulit tercapai. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan metode kompleksasi lipid-itraconazole (LK-ITR) dapat meningkatkan kelarutan ITR dan pengaruh variasi konsentrasi Poloxamer (PX) dan Natrium Alginat (NA) sebagai agen gel thermosensitif mukoadhesif yang dapat meningkatkan efektifitas terapi vulvovaginal candidiasis. Untuk membentuk campuran lipid-itraconazole (LK-ITR) penelitian ini menggunakan metode pelarutan dan penguapan dengan mencampur Phospholipon 90G (P90G) dan ITR. Formula optimal LK-ITR selanjutnya dicampur dalam basis gel untuk dikarakteristik dan di evaluasi *ex vivo*. Hasil penelitian ini menunjukkan formula F5 dengan rasio ITR:P90G 1:5 adalah formula LK-ITR yang paling optimal dengan hasil kelarutan ITR sebesar $1,276 \pm 10.84$ mg/mL berbeda signifikan dengan ITR murni ($p < 0.05$). LK-ITR menunjukkan laju pelepasan dan aktivitas antifungi yang lebih baik dibanding ITR murni secara *in vitro*. Formula gel G3 memberikan efek lokal paling baik dapat meretensi ITR di mukosa vagina paling tinggi $4,71$ mg ± 0.05 dan menghambat hampir 70% *c. albicans* pada jam ke 24. Penelitian ini berhasil membuktikan bentuk kompleks dari LK-ITR dapat meningkatkan kelarutan ITR yang diformulasikan dalam gel thermosensitif mukoadhesif yang dapat meningkatkan efektivitas terapi VVC.

Kata kunci: Itraconazole, Fosfatidilkolin, Kompleks Lipid, Vulvovaginal Candidiasis, Vaginal Gel In Situ

ABSTRACT

MULISUKMAWATY "Itraconazole-Phosphatidylcholine in Thermosensitive Mucoadhesive Gel For Enhanced Effectiveness Therapy Of Vulvovaginal Candidiasis : Optimization, Characterization, Ex Vivo Studies" (Supervised by Latifah Rahman and Sartini).

Itraconazole (ITR) is antifungal agent with low solubility but high permeability for the treatment of vulvovaginal candidiasis (VVC). The local drug delivery system to the infected area is proven to be better in avoiding the risk of side effects. The complexation of lipids and active substances could potentially increase the solubility of hydrophobic drugs. On the other hand, the natural vaginal cleansing system shortens the residence time of the drug in the vagina, making it difficult to achieve the effectiveness of local therapy in VVC. This study aimed to prove that the lipid complex-itraconazole (LK-ITR) method can increase the solubility of ITR and the effect of variations in the concentration of Poloxamer (PX) and Sodium Alginate (SA) as mucoadhesive thermosensitive gel agents that can increase the effectiveness of vulvovaginal candidiasis therapy. To prepare the lipid complex (LK-ITR), the solvent-evaporation method was used by mixing Phospholipon 90G (P90G) and ITR. The optimum formulation of LK-ITR were then mixed in a gel base for further characterization and *ex vivo* studies. This study showed that F5 with an ITR:P90G ratio of 1:5 was the optimal LK-ITR formula with an ITR solubility of 1.276 ± 10.84 mg/mL which was significantly different from pure ITR ($p < 0.05$). LK-ITR showed a better release rate and antifungal activity than pure ITR *in vitro*. The G3 gel formulaion had the best local effect which could retain ITR in the vaginal mucosa at as high as $4.71 \text{ mg} \pm 0.05$ and inhibited up to 70% of *C. albicans* at 24 hours. This study proved that the form of LK-ITR increased the solubility of ITR formulated in the thermosensitive mucoadhesive gel, which could potentially enhance the effectiveness of VVC therapy.

Keywords: Itraconazole, Phosphatidylcholine, Complex Lipids, Vulvovaginal Candidiasis, Vaginal Gel In Situ

DAFTAR ISI

PRAKATA	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	17
A. LATAR BELAKANG	17
B. RUMUSAN MASALAH	19
C. TUJUAN PENELITIAN	20
D. MANFAAT PENELITIAN	20
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	21
A. VAGINA	21
B. VULVOVAGINAL CANDIDIASIS	23
C. ITRACONAZOLE	29
D. LIPID KOMPLEKS	32
E. GEL THERMOSENSITIF	33
F. GEL MUKOADHESIF	35
G. URAIAN BAHAN	37

1. Fosfolipid.....	39
2. Poloxamer.....	41
3. Natrium Alginat	42
4. Benzalkonium Chloride	44
H. KERANGKA TEORI	46
I. KERANGKA KONSEP	47
BAB III METODE KERJA.....	48
A. RANCANGAN DAN LOKASI PENELITIAN	48
B. ALAT DAN BAHAN.....	48
C. PEMBUATAN KOMPLEKS LIPID-ITRACONAZOLE	48
D. OPTIMASI KOMPLEKS LIPID-ITRACONAZOLE	49
E. KARAKTERISASI KOMPLEKS LIPID-ITRACONAZOLE	55
F. FORMULASI GEL THERMOSENSITIF MUKOADHESIF	55
G. ANALISIS STATISTIK	62
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	63
A. PEMBUATAN KOMPLEKS LIPID-ITRACONAZOLE	63
B. OPTIMASI KOMPLEKS LIPID-ITRACONAZOLE	64
C. KARATERISTIK KOMPLEKS LIPID-ITRACONAZOLE.....	66
1. Pengamatan morfologi permukaan	66
2. Pengamatan FT-IR.....	67

3. Penentuan Model Pelepasan Itraconazole	68
4. Pengujian Aktivitas Antifungi Secara <i>In Vitro</i>	70
D. KARATERISTIK GEL THERMOSENSITIF MUKOADHESIF ..	71
1. Pengujian pH.....	71
2. Penentuan Suhu Gelasi	72
3. Pengujian Viskositas	74
4. Pengujian Stabilitas.....	75
5. Penentuan Persen Kembali	76
6. Pengujian Kekuatan Mukoadhesif.....	77
E. EVALUASI <i>EX VIVO</i>	78
1. Pengujian Permeasi	79
2. Pengujian Retensi	80
3. Pengujian Aktivitas Antifungi Gel	82
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	86
A. KESIMPULAN	86
B. SARAN	86
DAFTAR PUSTAKA.....	87
LAMPIRAN	94

DAFTAR TABEL

1. Klasifikasi vulvovaginal candidiasis	26
2 Komposisi Perbandingan Phospholipon 90G®-Itraconazol.....	47
3. Komposisi formulai gel thermosensitif mukoadhesif.....	54
4. Hasil Penentuan Kelarutan Itraconazole Dalam LK-ITR	64
5. Perbandingan model matematika kinetika pelepasan ITR murni dan ITR dalam bentuk LK-ITR	69
6. Hasil uji pH gel sebelum dan sesudah uji stabilitas	71
7. Hasil uji suhu gelasi sebelum dan setelah uji stabilitas.	72
8. Hasil uji viskositas gel.....	74
9. Hasil uji stabilitas fisik gel	75
10. Hasil uji persen obat kembali sebelum dan sesudah uji stabilitas .	76

DAFTAR GAMBAR

1. Anatomi vagina	22
2. Anatomi vulva	23
3. Infeksi <i>C.albicans</i> pada vulvavagina.....	25
4. Struktur kimia itraconazole	29
5. Struktur fosfolipid	38
6. Struktur kimia polxamer	39
7 Mekanisme poloxamer sebagai polimer thermosensitif.....	40
8. Mekanisme kerja natrium alginat	42
9.Grafik kelarutan ITR murni dan LK-ITR dalam air dan CVB..	64
10. Hasil pengamatan morfologi dengan SEM	66
11. Hasil spektroskopi FT-IR itraconazole murni dan LK-ITR.....	67
12. Grafik persentase pelepasan ITR murni dan ITR dalam bentuk LK-ITR	68
13. Hasil uji aktivitas antifungi in vitro terhadap <i>C.albicans</i>	70
14. Grafik viskositas gel.....	74
15. Grafik hasil uji kekuatan mukoadhesif gel f	77
16. Grafik hasil uji permeasi gel.....	80
17. Diagram hasil uji retensi	82
18. Grafik hasil uji aktivitas anti fungi gel.....	83
19. Hasil uji aktivtas antifungi LoG CFU/mL.....	84

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Panjang gelombang Itraconazole	79
Lampiran 2. Kurva baku Itraconazole	80
Lampiran 3. Hasil uji optimasi LK-ITR	81
Lampiran 4. Hasil diameter zona hambat	83
Lampiran 5. Hasil uji permease	88
Lampiran 6. Hasil uji retensi	95
Lampiran 7. Data statistik	96
Lampiran 8. Dokumentasi penelitian	112

DAFTAR SINGKATAN

BZC	: Benzalkonium chloride
CVB	: Cairan Buatan Vagina
ITR	: Itraconazole
LK-ITR	: Lipid kompleks-itraconazole
NA	: Natrium alginat
PF	: Pluronic
PX	: Poloxamer
VVC	: Vulvovaginal candidiasis
VVCR	: Vulvovaginal candidiasis rekuren

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Vulvovaginal candidiasis (VVC) merupakan infeksi pada vulva hingga vagina yang umumnya disebabkan oleh *Candida albicans*. Diperkirakan 75% dari populasi wanita setidaknya pernah mengalami vulvovaginal candidiasis dalam hidupnya (Abdellatif *et al.*, 2020) dan 50% berpotensi mengalami kronik atau *complicated* vulvovaginal candidiasis dengan gejala yang berulang lebih dari 4 episode per tahunnya atau yang lebih dikenal dengan istilah vulvovaginal candidiasis rekuren (VVCR). Peluang kesembuhan VVCR relatif rendah dan durasi terapi yang lebih panjang (Sobel, 2007; Wirantari & Hidayati, 2008). Pemberian agen topikal maupun oral antifungi adalah regimen terapi yang direkomendasikan untuk penanganan VVCR (PERDOSKI, 2017)

Itraconazole (ITR) merupakan antifungi spektrum kerja luas golongan triazole yang efektifitasnya terbukti lebih baik dibanding golongan triazole lain seperti fluconazole dan clotrimazole (Vacheva-Dobrevski *et al.*, 2004; Akhtar *et al.*, 2012). Saat ini itraconazole tersedia di pasaran dalam bentuk tablet dengan dosis tunggal 200 mg per hari. Beberapa penelitian membuktikan 400 mg oral itraconazole sehari dalam sebulan selama 6 bulan efektif untuk penanganan VVCR (Spinillo *et al.*, 1997), namun beberapa kejadian efek samping dilaporkan selama terapi dan keterbatasan penggunaan oral terapi untuk kasus VVCR pada wanita hamil

untuk menghindari malformasi pada janin (Baraggino *et al.*, 1991; Farr *et al.*, 2021; Spence, 2010).

Pemberian antimikroba topikal terutama yang diaplikasikan pada daerah yang terinfeksi terbukti lebih efektif dibandingkan dengan pemberian oral salah satu manfaatnya dapat mencegah toksisitas sistemik sekaligus menjamin jumlah obat yang tertahan pada membran mukosa (Sosa *et al.*, 2019) namun penggunaan sediaan topikal konvensional pada vagina seperti salep, krim memiliki banyak kekurangan diantaranya waktu tinggal sediaan yang singkat akibat mekanisme pencucian alami oleh cairan vagina (Mohammed *et al.*, 2016). Itraconazole bersifat tidak larut dalam air (Botros *et al.*, 2020) hal ini menjadi salah satu hambatan pengembangan itraconazole dalam bentuk sediaan topikal.

Bentuk gel lebih disenangi dibanding sediaan topikal lain karena penggunaannya yang mudah dan sensasi rasa dingin saat kontak dengan mukosa (Fenny & Safitri, 2021). Bentuk gel terdiri dari fase padat yang terdispersi pada fase cairnya. Saat ini telah dikembangkan sediaan in situ gel vagina dengan kandungan polimer termosensitif yang menggabungkan manfaat bentuk cair agar mudah diaplikasikan lalu berubah menjadi bentuk gel saat berada pada rongga vagina akibat adanya perubahan suhu dan pH. Penambahan polimer mukoadhesif pada gel memungkinkan waktu kontak sediaan lebih lama pada mukosa vagina. Waktu kontak yang lebih lama dapat meningkatkan paparan mukosa terhadap zat aktif dalam gel sehingga dapat meningkatkan efektifitas terapi.

Beberapa metode telah terbukti memperbaiki profil kelarutan obat-obat yang bersifat hidrofobik diantaranya adalah metode kompleksasi antara fosfolipid dari *soy lechitin* dengan obat-obat yang memiliki kelarutan rendah dengan manfaat lain pengerjaan yang lebih sederhana (Kathpalia *et al.*, 2019), namun belum ada penelitian yang membuktikan peningkatan kelarutan itraconazole dengan menggunakan metode ini.

Phospholipon® 90G (P90G) adalah fosfolipid alami yang bersumber dari kacang kedelai mengandung >94% phosphatidylcholine. P90G memiliki struktur amfipatik yang unik, terdiri dari gugus gliserol teresterifikasi yang pada bagian kepala bersifat hidrofil dan pada bagian ekor bersifat hidrofobik. Keberhasilan teknik kompleksasi antara phospholipid dan obat sebenarnya telah dimulai sekitar tahun 1900, teknik ini terbukti dapat meningkatkan bioavailabilitas obat dibandingkan senyawa murninya (Khan *et al.*, 2013). Penelitian ini bertujuan membentuk campuran antara Phospholipon® 90G dan itraconazole yang selanjutnya disebut campuran lipid-itraconazole (CL-ITR) menggunakan metode pelarutan penguapan yang bertujuan untuk meningkatkan kelarutan itraconazole. Hasil optimasi dari CL-ITR selanjutnya akan diformulasikan ke dalam system penghantaran vagina yaitu gel termosensitif mukoadhesif.

Poloxamer (PX) adalah polimer sintetik dengan rantai triblock yang tersusun atas 2 rantai polyethylene oxide (PEO) dan polipropyl oxide (PPO) pada bagian tengah. Rantai triblock pada poloxamer akan

mengalami perubahan bentuk dari cair ke misel akibat adanya peningkatan suhu yang selanjutnya akan membentuk gel namun bersifat reversible. Untuk menghasilkan waktu tinggal gel yang lebih lama, digunakan natrium alginat (NA) sebagai polimer mukoadhesif. Natrium alginat bersumber dari alam dan dimanfaatkan sebagai *gelling agent*. Poloxamer dan natrium alginat diketahui bersifat tidak toksik, tidak berpotensi menyebabkan iritasi, biodegradable dan biocompatibility (Cristiano *et al.*, 2020; Puscaselu *et al.*, 2020). Hal ini menjadi pertimbangan pemilihan polimer untuk keamanan gel yang akan diaplikasikan pada organ vital (vagina).

B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah yang timbul dalam penelitian ini adalah :

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi Phospholipon® 90G terhadap karakteristik campuran lipid-itraconazole sebagai upaya peningkatan profil kelarutan itraconazole?
2. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi poloxamer dan natrium alginat terhadap karakteristik dan stabilitas gel termosensitif mukoadhesif dari campuran lipid-itraconazole?
3. Bagaimana pengaruh konsentrasi poloxamer dan natrium alginat terhadap aktivitas antifungi itraconazole dalam gel termosensitif mukoadhesif sebagai peningkat terapi *vulvovaginal candidiasis*

C. TUJUAN PENELITIAN

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

1. Untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi Phospholipon® 90G terhadap karakteristik campuran lipid–itraconazole sebagai upaya untuk meningkatkan kelarutan Itraconazole.
2. Untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi poloxamer dan natrium alginat terhadap karakteristik dan stabilitas gel termosensitif mukoadhesif dari campuran lipid-itraconazole.
3. Untuk mengetahui pengaruh konsentrasi poloxamer dan natrium alginat terhadap peningkatan aktifitas antifungi itraconazole dalam gel termosensitif mukoadhesif sebagai peningkat terapi *vulvovaginal candidiasis*.

D. MANFAAT PENELITIAN

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan informasi bagi peneliti lain untuk pengembangan sistem penghantaran vaginal khususnya untuk penanganan vulvovaginal candidiasis.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

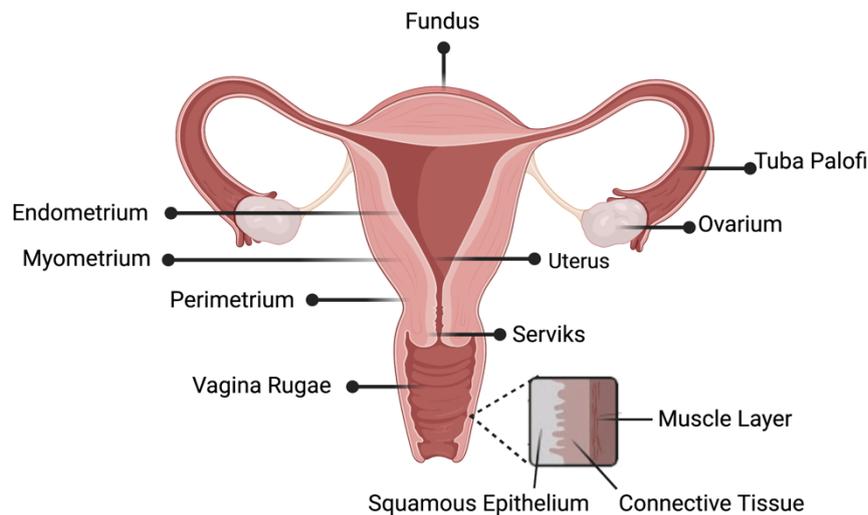
a. VAGINA

Vagina merupakan alat reproduksi wanita berbentuk tabung yang memiliki otot dengan struktur fibromuskuler berbentuk S dengan panjang antara 6 hingga 12 cm. Bagian bawah berbentuk cembung dan terdapat bagian terbelah yang lebar secara horizontal dalam posisi tegak. Dinding vagina terdiri dari tiga lapisan yaitu, lapisan adventitial luar yang terdiri dari jaringan ikat areolar, lapisan muscularis tengah dengan serat otot halus, dan lapisan mukosa dalam (Srikrishna & Cardozo, 2013)

Gambar 1 merupakan anatomi vagina yang memperlihatkan adanya lipatan (*vagina rugae*) di permukaan sel epitel vagina yang memungkinkan vagina untuk memperluas sehingga memungkinkan penempatan formulasi vaginal serta meningkatkan penyerapan obat. Vagina memiliki banyak faktor dalam sekresi cairan vagina seperti pH, aktivitas enzim dan mikroflora (Graziottin & Gambini, 2015). Faktor-faktor tersebut yang mempengaruhi penyebaran formula, retensi, penyerapan serta pengeluaran obat di vagina. Lapisan epitel vagina berubah selama siklus menstruasi. Adanya serat elastis halus membantu elastisitas vagina. Elastisitas ini semakin meningkat oleh jaringan ikat pada *tunica advent* (Kumar, 2018)

Lactobacillus acidophilus yang memproduksi asam laktat memegang peranan dalam mempertahankan suasana asam pada vagina dengan pH sekitar 3,8 hingga 4,2. (Mirza *et al.*, 2016). Pada masa menstruasi pH cairan

vagina dapat meningkat menjadi suasana basa karena ejakulasi dan transudat vagina. Selain karena adanya paparan infeksi, usia, kondisi kesehatan dan tahapan dalam siklus menstruasi, kadar estrogen, kadar mukosa serviks merupakan faktor-faktor yang mempengaruhi pH pada vagina. (Kumar, 2018)



Gambar 1. Anatomi vagina (*created with Biorender 2022*)

Sistem penghantaran obat vagina dapat diberikan melalui dua rute yaitu intravagina dan transvaginal melalui mukosa vagina, uterus dan sirkulasi sistemik. Sedangkan proses penyerapan obat dalam vagina terjadi melalui dua cara yaitu pelepasan obat dalam lumen serta penetrasi membran (Srikrishna & Cardozo, 2013).

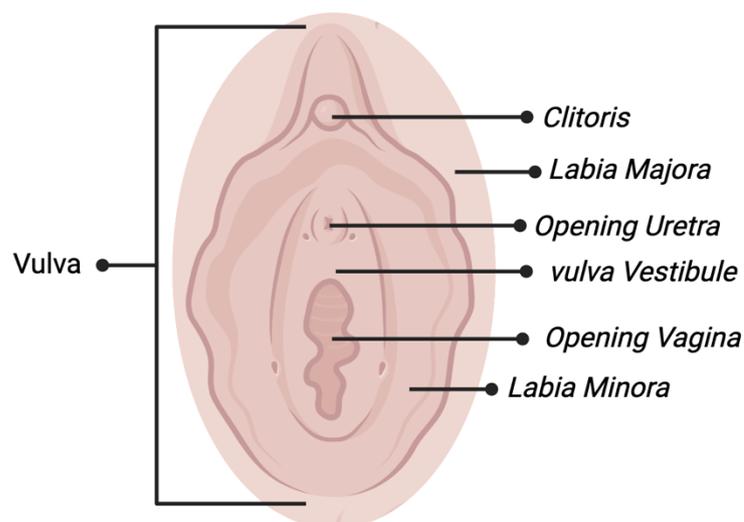
Sistem penghantaran obat melalui jalur vagina memiliki kelebihan meliputi, pemberian dosis regimen yang lebih rendah, dapat digunakan untuk pasien yang sulit menerima obat secara oral, menghindari *first-pass effect*,

serta menghindari efek samping pada saluran *gastrointestinal* (Srikrishna and Cardozo, 2013).

b. VULVOVAGINAL CANDIDIASIS

1. Definisi, epidemiologi dan gejala klinis

Vulvovaginal candidiasis memiliki nama lain kandidosis vaginitis atau mycotic vulvovaginitis. Vulvovaginal candidiasis (VVC) merupakan penyakit yang menyerang daerah vulva dan mukosa vagina. Gambar 2 merupakan gambar anatomi vulva. Vulva merupakan organ reproduksi eksternal pada wanita. Vulvovaginal candidiasis disebabkan oleh pertumbuhan jamur spesies *Candida* spp., seperti *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* yang tidak terkendali namun spesies *Candida albicans* merupakan penyebab terbanyak dari penyakit ini (Cassone, 2015).



Gambar 2. Anatomi vulva (*created with* Biorender 2022)

Rata-rata 75% dari populasi perempuan yang umumnya pada rentang usia subur setidaknya pernah mengalami vulvovaginal candidiasis sekali dalam hidupnya. Sekitar 40-50% mengalami kekambuhan atau vulvovaginal recurrent (VVCR). Pada kasus kekambuhan vulvovaginal candidiasis dapat terjadi lebih dari empat kali dalam setahun dengan prevalensi 5-8% (Sobel, 2007; Willems *et al.*, 2020)

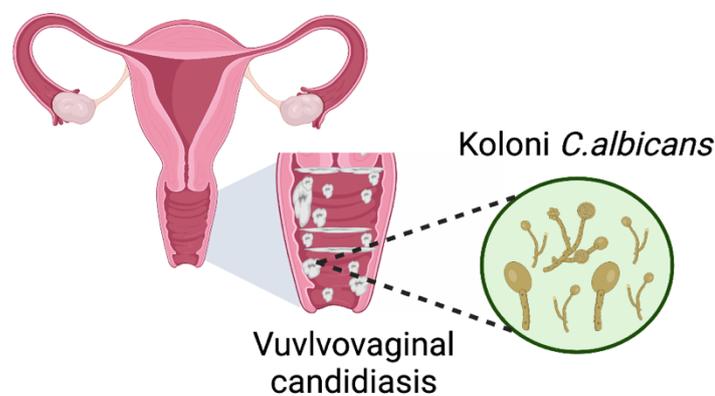
Vulvovaginal candidiasis menimbulkan gejala klinis objektif dan subjektif. Gejala klinis objektif dapat bersifat ringan hingga berat seperti kemerahan pada vulva, lesi eritema, hiperemis pada labia mayora dan pada kondisi infeksi yang lebih berat terdapat edema dan ulkus pada labia mayora dan minora. Rasa gatal dan panas pada daerah vulva, dispareunia dan rasa nyeri setelah berkemih merupakan gejala klinis subjektif untuk menegakkan diagnosa vulvovaginal candidiasis (Cassone, 2015)

2. Patogenesis

Vulvovaginal candidiasis dapat terjadi apabila terdapat faktor predisposisi baik endogen maupun eksogen seperti kehamilan, faktor genetik, diabetes mellitus, penyakit immunosupresi seperti infeksi HIV, kegemukan, penggunaan kontrasepsi dan antibiotik, perubahan iklim dan kelembapan serta faktor higienis yang buruk (Casari *et al.*, 2010)

Patogenesis penyakit ini dimulai akibat adanya faktor predisposisi yang memudahkan pseudohifa pada candida menempel pada sel epitel

seperti yang digambarkan pada gambar 3 dan membentuk kolonisasi. Strain *candida* diketahui mampu menghasilkan beberapa enzim hidrolisis salah satunya adalah fosfolipase yang bersifat keratolitik. Fosfolipase akan menghidrolisis gliserofosfolipid pada sel epitel vagina sehingga memudahkan invasi *candida* ke jaringan. Di dalam jaringan sistem pertahanan tubuh akan mengeluarkan neutrofil dan menimbulkan reaksi radang yang akan bermanifestasi sebagai area hiperemi atau eritema pada vulva dan vagina (Gonçalves *et al.*, 2016)



Gambar 3. Infeksi *C.albicans* pada vulvavagina (*created with Biorender 2022*)

Zat keratolitik yang dihasilkan oleh *candida* akan terus merusak jaringan epitel pada vagina hingga akhirnya membentuk ulkus-ulkus yang umumnya menjadi erosi dengan adanya refleks garukan. Pada area eritema akan terbentuk gumpalan yang disebut *flour albus* yang merupakan gabungan antara sel-sel epitel dan jaringan nekrosis. Flour albus umumnya berwarna putih, kuning terkadang menimbulkan bau tidak sedap (Atit Tajmiati, 2017)

Dalam kondisi normal, *lactobacillus* pada vagina akan menghasilkan asam laktat yang bertindak sebagai penyangga atau dapat mempertahankan pH vagina dalam kisaran 4–5 (asam) dan juga menghasilkan bakteriosin dan hidrogen peroksida (H₂O₂) yang berfungsi menahan pertumbuhan mikroba patogen yang berlebihan (Cassone, 2015). Vulvovaginal candidiasis seperti banyak penyakit vulva, berpotensi menyebabkan tekanan psikologis yang hebat dan berdampak negatif pada kualitas hidup penderita. (Bitew & Abebaw, 2018)

3. Klasifikasi

Klasifikasi vulvovaginal candidiasis penting untuk penegakan diagnosa dan penentuan terapi yang akan dipilih. Klasifikasi vulvovaginal candidiasis dapat berdasarkan derajat gejala, frekuensi timbulnya gejala atau berdasarkan anamnesa riwayat penyakit penyerta. Tabel 1 menjelaskan kriteria klasifikasi vulvovaginal candidiasis (Nyrjesy & Sobel, 2003; Sobel, 2007).

Tabel 1. Kriteria klasifikasi vulvovaginal candidiasis

Akut Vulvovaginal Candidiasis	Kronik Vulvovaginal Candidiasis
a. Frekuensi muncul gejala jarang	a. Rekuren episode (frekuensi gejala ≥ 4 kali per tahun)
b. Gejala ringan sedang	b. Gejala sedang hingga parah
c. Penderita bukan wanita hamil	c. Penderita wanita hamil
d. Tidak ada penyakit penyerta	d. Ada riwayat penyakit penyerta (diabetes mellitus, HIV dll)

Akut Vulvovaginal Candidiasis	Kronik Vulvovaginal Candidiasis
e. Riwayat menjalani terapi antifungi jangka pendek.	e. Riwayat menjalani terapi antifungi jangka panjang

4. Pengobatan

Penggunaan obat-obat topikal *over the counter* maupun oral antifungi direkomendasikan untuk penanganan vulvovaginal candidiasis baik akut maupun kronik.

a. Pengobatan topikal

Pengobatan dengan rute lokal jarang menimbulkan efek samping sistemik. Efek samping yang mungkin timbul adalah iritasi dan reaksi hipersensitif. Nistatin dan antifungi golongan azole seperti miconazole 2-4%, clotrimazole 1-2%, butaconazole 2%, tioconazole 2-6,5% dan miconazole vagina suppositoria selama 6-7 hari adalah pilihan terapi lokal yang direkomendasikan. Untuk penanganan VVC pada wanita hamil sediaan topikal imidazole menunjukkan hasil yang lebih efektif dibandingkan nystatin (Farr *et al.*, 2021; Badan POM RI, 2105). Antifungi topikal golongan lain juga digunakan pada penanganan akut VVC seperti asam borat, gentian violet dan polikresulen.

b. Pengobatan oral

Antifungi golongan imidazole seperti metronidazole dan ketoconazole digunakan pada penanganan akut vulvovaginal

candidiasis namun penggunaan ketoconazole dilaporkan menimbulkan efek hepatoksisitas yang fatal (Gupta *et al.*, 2017). Pemberian dosis tunggal fluconazole dan itraconazole memungkinkan kepatuhan terapi menjadi lebih baik namun, beberapa penelitian menyebutkan itraconazole lebih efektif dibanding fluconazole dalam penanganan vulvovaginal candidiasis (Bailey, Krakovsky and Rybak, 1990; Vacheva-Dobrevski *et al.*, 2004)

Pada kronik vulvovaginal candidiasis yang menyebabkan kekambuhan pemberian fluconazole 100-200 mg per minggu selama 6 bulan atau itraconazole 400 mg per hari dalam sebulan selama 6 bulan menunjukkan hasil kultur negatif dan terbebas dari gejala vulvovaginal candidiasis (Merkus & van Heusden, 1990).

c. Pengobatan probiotik

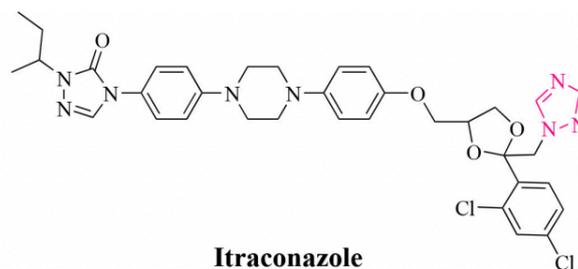
Tahun 2001 sediaan topikal probiotik dari *Lactobacilli* spesies diantaranya *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, dan *Lactobacillus delbrueckii subsp* digunakan oleh praktisi gynekologi untuk penanganan vulvovaginal candidiasis baik tunggal maupun kombinasi terapi dengan golongan azole. Hasil membuktikan peningkatan efikasi terapi sekaligus dapat mencegah kejadian *relapse* pada kelompok yang mendapatkan terapi kombinasi topikal *Lactobacilli* spesies dan oral antifungi azole (Kovachev & Vatcheva-Dobrevska, 2015).

c. ITRACONAZOLE

1. Sifat Fisika Kimia

Itraconazol merupakan antijamur sintesis golongan triazole dengan rumus molekul $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$ dan massa molekul 705,64 g/mol. Itraconazole ditujukan dalam terapi infeksi jamur lokal maupun sistemik. Gambar 1 menunjukkan struktur kimia itraconazole yang tersusun dari 3 atom nitrogen pada cincin aroamtik azole (Piérard *et al.*, 2000). Kelarutan itraconazole dalam air kurang dari 1 $\mu\text{g/mL}$ dan 4 $\mu\text{g/mL}$ pada pH asam dengan koefisien partisi sebesar 5. Meskipun memiliki aktivitas antijamur yang tinggi, bioavailabilitas dari itraconazole sangat rendah. (Bagavatula *et al.*, 2014)

Itraconazole merupakan basa lemah bersifat sangat lipofilik (pKa 3,7) dan hanya terionisasi pada pH rendah, hal ini yang menyebabkan pemberian oral itraconazole segera setelah makan. (Piérard *et al.*, 2000)



Gambar 4. Struktur kimia itraconazole (Emami *et al.*, 2023)

2. Farmakodinamik

Itraconazole bekerja dengan cara menghambat pertumbuhan sel fungi dan memprovokasi kematian sel. Proses ini dimediasi oleh

aktivitas penghambatan ergosterol. Ergosterol merupakan bagian penting dari plasma fungi. Ergosterol berfungsi dalam sintesis dinding sel fungi, mengatur permeabilitas membran dan berperan dalam aktivitas pengikatan dengan enzim (Piérard *et al.*, 2000).

Sitokrom P450 adalah enzim yang diperlukan untuk proses biosintesis ergosterol. Atom nitrogen pada cincin azole berikatan dengan ion Fe dari heme sitokrom P-450 pada fungi, interaksi ini menghambat fungsi 14- α -dymethylase yang merupakan prekursor untuk mengkonversi lanosterol menjadi ergosterol (Grant & Clissold, 1989)

3. Farmakokinetik (Piérard *et al.*, 2000)

a. Absorpsi

Itraconazole cepat diabsorpsi dalam tubuh setelah pemberian oral. Kecepatan absorpsi berbeda-beda tergantung pada sediaan yang diberikan. Untuk sediaan kapsul dan tablet, absorpsi terjadi lebih cepat pada kondisi sudah makan dengan bantuan asam lambung. Sementara itu, untuk sediaan solusio oral, absorpsi meningkat bila diberikan dalam kondisi perut kosong

Itraconazole memiliki bioavailabilitas sekitar 55% dan dapat meningkat hingga 30% pada kondisi setelah atau sebelum makan. Konsentrasi plasma puncak tercapai dalam 2–5 jam setelah pemberian tablet atau kapsul dan tercapai dalam 2,5 jam setelah pemberian solusio oral.

b. Distribusi

Itraconazole terikat pada protein plasma hingga 99,8% dan 0,2% terdistribusi di beberapa organ tubuh. Hal ini yang menyebabkan itraconazole tidak ditemukan dalam jumlah berarti pada cairan otak, mata dan saliva. Konsentrasi di kulit dan jaringan keratinus ditemukan 4 kali lebih tinggi daripada di plasma. Itraconazole juga ditemukan di ASI dalam jumlah yang sedikit. Itraconazole memiliki rata-rata volume distribusi cukup besar, yaitu >700 L. Sebagian besar volume distribusi ini tersebar ke dalam jaringan.

c. Metabolisme

Itraconazole mengalami metabolisme ekstensif dihati dengan menghasilkan >30 metabolit yang memiliki efek antijamur. Metabolit yang utama adalah hydroxy-itraconazole yang memiliki aktifitas antifungi yang hampir sama dengan itraconazole. Metabolisme itraconazole terutama dilakukan melalui bantuan sistem isoenzim sitokrom P450 3A4 (CYP3A4).

d. Eliminasi

Eliminasi itraconazole terjadi melalui urine dalam bentuk metabolit inaktif sebesar 35% dan <1% dalam bentuk obat aktif. Selain itu, obat ini juga dieliminasi melalui feses sebesar 54%. Persentase kecil obat ini juga ditemukan dalam stratum korneum dan rambut. Waktu paruh eliminasi obat adalah 16–28 jam pada dosis tunggal dan 34–42 jam pada dosis multiple.

D. KOMPLEKS LIPID

Kompleksasi obat adalah suatu metode yang digunakan untuk menetapkan kelarutan suatu senyawa dengan penambahan zat pengompleks. Sedangkan senyawa pengompleks yaitu senyawa yang terbentuk karena penggabungan dua atau lebih senyawa sederhana, yang masing-masingnya dapat berdiri sendiri (Martin A, 1993)

Gaya antar molekul yang terlibat dalam pembentukan kompleks adalah gaya van der Waals dari dispersi, dipolar, dan tipe dipolar induksi. Ikatan hidrogen memberikan gaya yang bermakna dalam beberapa kompleks molekuler, dan kovalen koordinat penting dalam kompleks logam. Salah satu faktor yang penting dalam pembentukan kompleks molekuler adalah persyaratan ruang (Martin A, 1993)

Metode kompleksasi antara senyawa phospholipid untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas zat aktif telah lama dikembangkan. Teknik pelarutan-penguapan merupakan metode yang paling umum digunakan oleh beberapa peneliti lain karena pengerjaannya yang sederhana. Teknik pelarutan dapat menggunakan alkohol atau pelarut organik lainnya (Nagasamy Venkatesh *et al.*, 2014)

Perubahan struktur zat aktif dari bentuk kristal ke bentuk amorf terjadi saat membentuk kompleks dengan phospholipid. Perubahan bentuk ini yang menyebabkan profil kelarutan obat menjadi lebih baik (Rossi *et al.*, 2009). Metode kompleksasi menggunakan phospholipid memberikan

manfaat lain bagi manusia dengan efek kardioprotektif yang dapat menurunkan resiko penyakit jantung coroner (Wang & Liu, 2019)

E. GEL THERMOSENSITIF

Sistem pembentukan gel in situ adalah sistem penghantaran obat yang berada dalam bentuk larutan sebelum pemberian dalam tubuh tetapi setelah diberikan, mengalami gelasi in situ, untuk membentuk gel yang dipicu oleh stimulus eksternal dan melepaskan obat dalam kondisi berkelanjutan dan terkontrol (Majeed & Khan, 2019). Sistem pembentuk gel in situ telah menjadi salah satu yang paling menonjol di antara sistem pemberian obat baru karena banyak keuntungan seperti peningkatan kepatuhan pasien dan berkurangnya frekuensi pemberian obat. 'In situ' adalah kata latin yang berarti 'pada posisi'. Ada banyak mekanisme pemicu dalam pembentukan gel in situ beberapa di antaranya adalah perubahan pH, modifikasi suhu dan pertukaran pelarut. Berbagai rute administrasi sistem gel in situ adalah oral, hidung, oftalmik, vagina, injeksi, intraperitoneal, dan rektal (Sarada *et al.*, 2011).

Studi tentang gel termosensitif merupakan yang paling banyak dipelajari dari sistem polimer yang sensitif terhadap lingkungan dalam riset penghantaran obat. Penggunaan biomaterial yang memiliki transisi dari *sol-gel* dipicu oleh peningkatan suhu adalah cara yang menarik untuk meneliti sistem pembentukan in situ. Kisaran suhu kritis ideal untuk sistem tersebut adalah suhu sekitar dan fisiologis, sehingga manipulasi klinis dipermudah dan tidak ada sumber panas eksternal selain dari tubuh yang diperlukan

untuk memicu gelasi. 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)

1. Karakteristik polimer untuk sediaan gel *thermosensitif* (Mohanty *et al.*, 2018)

- a. Polimer harus mampu melekat pada membran mukosa
- b. Harus kompatibel dan tidak memberikan efek toksik
- c. Seharusnya memiliki sifat pseudoplastik
- d. Viskositas polimer harus berkurang dengan peningkatan laju geser
- e. Memiliki toleransi yang baik dan kejernihan optik

2. Keuntungan sediaan gel *thermosensitif*

- a. Waktu retensi yang lebih tinggi memungkinkan absorpsi obat yang lebih baik.
- b. Mengurangi potensi obat terbilas oleh mekanisme pencucian alami dari cairan vagina
- c. Meningkatkan potensi kepatuhan pasien dengan periode pemberian yang berkurang
- d. Meningkatkan rasa nyaman bagi pasien selama penggunaan

3. Kelemahan sediaan gel *thermosensitif* (Mohanty *et al.*, 2018)

- a. Lebih rentan terhadap masalah stabilitas karena degradasi bahan kimia dan pada masa penyimpanan. Bentuk cair cenderung kurang stabil.
- b. Jumlah dan homogenitas pemuatan obat ke dalam gel mungkin terbatas, terutama untuk obat hidrofobik.
- c. Hanya obat dengan kebutuhan dosis kecil yang dapat diberikan.
- d. Kekuatan mekanik yang lebih rendah, dapat menyebabkan disolusi dini atau mengalir keluar dari lokasi lokal yang ditargetkan.

F. GEL MUKOADHESIF

Mukoadhesif adalah salah satu sistem penghantaran obat terkontrol yang dapat terlokalisasi di wilayah tertentu dan memperpanjang waktu tinggal, sehingga meningkatkan bioavailabilitas obat (Rençber *et al.*, 2017). Selain itu, mukoadhesif dapat meminimalkan efek samping obat. Rute ini juga cocok sebagai alternatif untuk pemberian hormon, narkotika, steroid, dan enzim (Semwal *et al.*, 2018).

Sistem penghantaran obat mukoadhesif menawarkan sistem pasif untuk adsorpsi obat yang cepat dan sistematis. Tidak seperti dalam kasus rute transdermal, membran mukosa pada sistem ini sangat perfusi dengan pembuluh darah yang dapat meningkatkan permeabilitas dibandingkan kulit (Patel *et al.*, 2016). Obat-obatan yang mengiritasi membran mukosa dan peka terhadap pH mukosa dan reaksi enzimatik tidak dapat diberikan

sebagai sistem mukoadhesif sementara hanya obat-obatan yang diserap oleh difusi pasif yang dapat diberikan (Semwal *et al.*, 2018)

Syarat suatu gel yang baik diantaranya mengandung bahan tambahan yang bersifat inert, aman dan tidak bereaksi dengan komponen lain selain itu gel harus memiliki kemampuan melekat yang besar pada area yang akan diobati agar sediaan tidak mudah lepas sehingga dapat memberikan efek terapi yang diharapkan (Lachman, 2008). Kemampuan gel melekat erat kaitannya dengan viskositas suatu gel. Viskosita gel yang baik berada disarankan pada rentang 2000-40000 cps (Garg, *et al*, 2002).

Sistem mukoadhesif digambarkan dengan beberapa teori, diantaranya teori elektronik yang menggambarkan karakteristik adhesi tergantung pada transfer elektron antara sistem mukoadhesif dan mukosa yang timbul oleh perbedaan dalam struktur elektronik. Pemindahan elektron menyebabkan pembentukan lapisan ganda muatan listrik pada permukaan mukosa dan mukoadhesif, serta menghasilkan kekuatan yang menarik dalam lapisan ganda ini. Selanjutnya menurut teori fraktur, ikatan perekat terkait dengan kekuatan memisahkan dua permukaan antara sistem. Teori ini menghubungkan gaya untuk melepaskan polimer dari mukosa. Fraktur akan meningkat ketika rantai jaringan polimer lebih panjang atau tingkat *cross-linking* rendah. Teori *difusi-interlocking* mengusulkan difusi tergantung waktu antara rantai polimer mukoadhesif dan rantai glikoprotein pada lapisan mukosa. Ini adalah proses difusi dua arah, permeabilitas polimer tergantung pada koefisien difusi dari polimer yang berinteraksi.

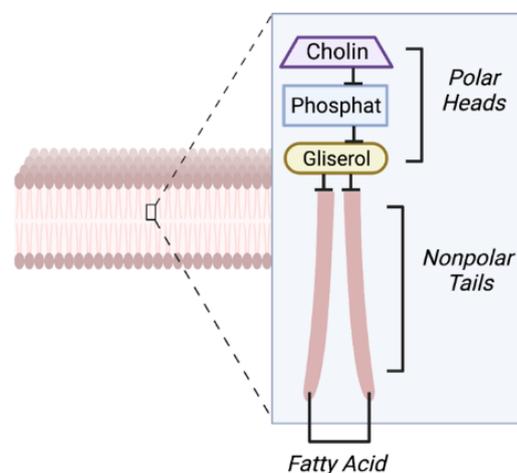
Faktor utama yang mempengaruhi proses difusi adalah berat molekul (BM), kepadatan ikatan silang, mobilitas rantai/fleksibilitas dan skalabilitas dari kedua jaringan. Telah dilaporkan bahwa rantai polimer yang lebih panjang dapat berdifusi, melakukan penetrasi dan melibatkan mukosa permukaan, dan berat molekul kritis untuk mendapatkan interpenetrasi setidaknya 100.000 Dalton (Da). Selain itu, ikatan silang rantai yang berlebihan akan mengurangi mobilitas polimer dan penetrasi antar muka. Dalam teori adsorpsi, berkaitan dengan berbagai interaksi permukaan (ikatan primer dan sekunder) antara substrat mukosa dan polimer perekat. Ikatan primer dihasilkan oleh ikatan ionik, kovalen dan logam, yang umumnya dianggap tidak diinginkan karena sifat permanennya. Dan ikatan sekunder karena ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik dan ikatan *van-der-Waals*. Sementara itu, karena interaksi ini membutuhkan lebih sedikit energi untuk 'memutuskan', ikatan sekunder telah menjadi bentuk interaksi permukaan yang paling menonjol dalam proses *mucoadhesion* karena memiliki keuntungan menjadi ikatan semi permanen (Zhu *et al.*, 2013)

Berdasarkan mekanisme tersebut di atas gel mukoadhesif sangat cocok digunakan dalam formulasi sediaan vagina. Interaksi antara polimer dan membran mukosa epitel pada vagina meningkatkan potensi retensi yang lebih lama (Rençber *et al.*, 2017)

G. URAIAN BAHAN

1. Fosfolipid

Klasifikasi lipid umumnya berdasarkan kerangka dasarnya, yaitu lipid sederhana dan lipid kompleks. Steroid dan terpen merupakan contoh lipid sederhana sedangkan yang termasuk dalam lipid kompleks yaitu triasilgliserol dan fosfolipid. Komponen lipid juga dapat diklasifikasikan berdasarkan komponen polaritasnya yaitu kelompok lipid polar dan lipid non polar. Fosfolipid merupakan salah satu contoh lipid yang memiliki komponen yang bersifat polar (Mamuaja, 2017)



Gambar 5 : Struktur fosfolipid (*created with BioRender, 2022*)

Fosfolipid merupakan salah satu kelompok lemak kompleks yang mengandung asam lemak, alkohol dan residu fosfor. Fosfolipid adalah komponen utama pembentuk membran yang terdiri dari dua layer. Fosfolipid memiliki struktur amfifatik karena memiliki bagian kepala yang bersifat hidrofilik dan bagian ekor yang bersifat hidrofobik seperti yang

tersaji pada gambar 1. Kombinasi polar dan nonpolar dalam molekul ini menggambarkan kecenderungan molekul untuk berada pada antara muka fasa polar dan nonpolar (Dwi Hudyanti, 2018)

Phospholipon 90G[®] (P90G) merupakan fosfolipid alami dari lesitin kacang kedelai yang mengandung >94% phosphatidylcholine. P90G telah banyak digunakan sebagai zat tambahan pada formulasi system penghantaran obat. Penggunaan P90G memberikan banyak manfaat diantaranya sifatnya yang tidak toksik, *biodegradable*, dan daya afinitas yang tinggi pada jaringan/mukosa (Eroğlu *et al.*, 2016)

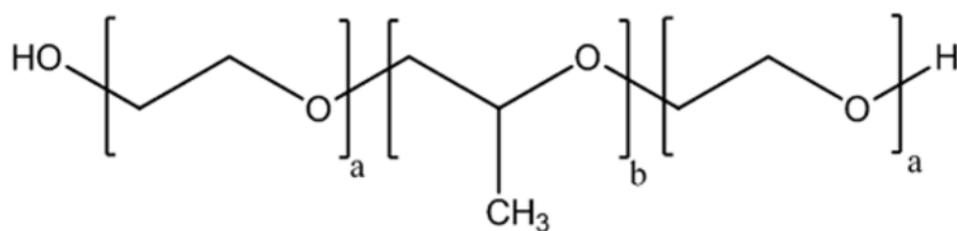
2. Poloxamer

Poloxamer umumnya berbentuk butiran putih, lilin, mengalir bebas, atau sebagai padatan cor. Bersifat praktis tidak berbau dan hambar. Poloxamer adalah bahan yang stabil. Larutan berair stabil dengan adanya asam, alkali, dan ion logam. Namun, larutan berair mendukung pertumbuhan jamur. Serbuk harus disimpan dalam wadah tertutup di tempat yang sejuk dan kering (Rowe *et al.*, 2009).

Poloxamer adalah kopolimer tri-blok yang larut dalam air yang terdiri dari dua inti polietilena oksida (PEO) dan polipropilena oksida (PPO) dalam konfigurasi ABA seperti pada gambar 6. Polipropilena oksida adalah bagian tengah hidrofobik yang dikelilingi dikedua sisi oleh polietilena oksida hidrofilik. Poloxamer memiliki properti pengaturan termal yang baik dan peningkatan waktu tinggal obat, dapat memberikan

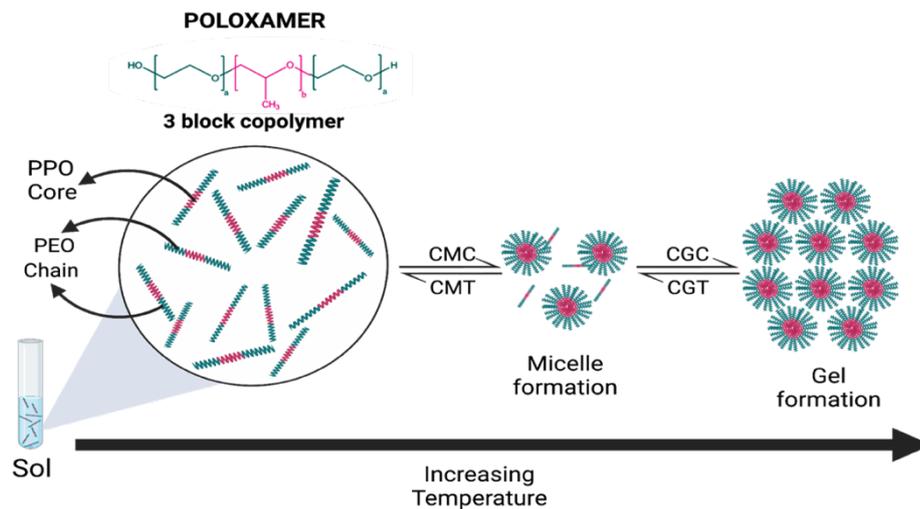
gel transparan dan tidak berwarna. Larutan berair pekat dari poloxamer membentuk gel termoreversibel (Majeed *and* Khan, 2019).

Molekul-molekul poloxamer berasosiasi dengan diri sendiri dan membentuk misel pada konsentrasi tertentu yang dikenal sebagai konsentrasi misel kritis (CMC). Selama pembentukan misel, PPO berinteraksi bersama melalui ikatan van der Waals untuk membentuk inti misel hidrofobik, sedangkan PEO menempati kulit misel, berinteraksi dengan molekul air melalui ikatan hidrogen. Gambar 7 menjelaskan proses interaksi yang menguntungkan antara PPO seperti desolvasi polimer, sehingga meningkatkan pembentukan misel pada konsentrasi polimer yang lebih rendah. Setelah pemanasan lebih lanjut dari larutan misel, agregat misel poloxamer pada suhu tertentu dan fluiditas sistem menurun secara tiba-tiba, yang mengarah pada pembentukan gel. Proses ini reversibel karena pendinginan mengubah gel kembali ke keadaan sol aslinya (Soliman *et al.*, 2019)



Chemical structure of Poloxamer consist of PEO and PPO blocks

Gambar 6. Struktur kimia polxamer (Grimaudo *et al.*, 2018)



Gambar 7. Mekanisme poloxamer sebagai polimer termosensitif (created with BioRender.com, 2022)

Pluronic® F127 dan Pluronic® F68 adalah merek dagang dengan komposisi masing-masing adalah poloxamer 407 dan poloxamer 188. Penamaan pada pluronic diawali dengan kode F yang berarti *Flake* untuk menandakan bentuk fisik pada suhu ruang. Panandaan 2 angka pertama pada tiap jenis poloxamer dikali 100 menunjukkan perkiraan berat molekul polyoxypropylene, sedangkan 1 angka terakhir dikali 10 menunjukkan persentasi polyoxyethylene. Sebagai contoh untuk poloxamer 407 (perkiraan berat molekul polyoxypropylene 4.000 g/mol dan mengandung 70% mengandung polyoxyethylene).

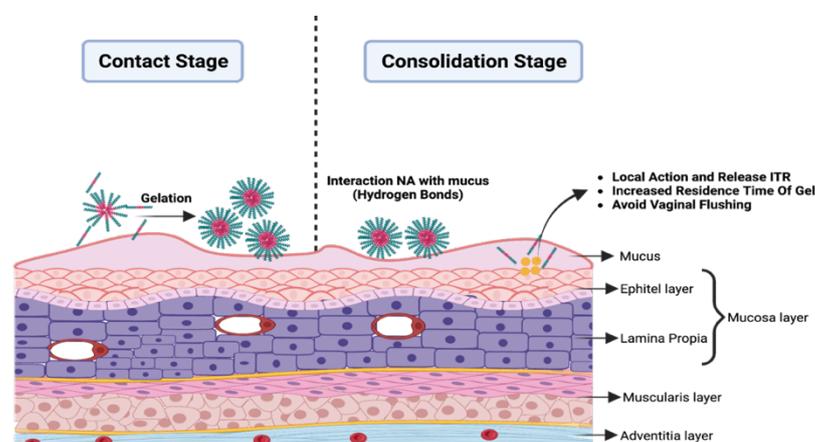
3. Natrium Alginat

Alginat merupakan polimer alami yang bersumber dari hasil biosintesis dinding alga coklat yang ditemukan dalam bentuk natrium, kalsium dan magnesium asam alginat. Karakteristik natrium alginat sebagai gelling agent dan kemampuan retensi yang baik serta *viscosifying* menjadi alasan penggunaan alginat sangat luas mencakup industri

makanan, farmasi dan industry textile (Hecht & Srebnik, 2016; Tentor *et al.*, 2020)

Natrium alginat merupakan polimer yang tidak beracun, *biodegradable*, *biocompatible* dengan keunggulan lain harga yang terjangkau. Di industri farmasi natrium alginat digunakan dalam pengembangan system penghantaran obat enkapsulasi atau *prolonged release*. Dari seluruh kelompok alginat, natrium alginate yang dapat membentuk film dengan keunggulan karakter yang tidak berbau, tidak berasa, kelarutan dalam air dan permeabilitas yang rendah (Puscaselu *et al.*, 2020)

Gambar 8 menjelaskan mekanisme kerja natrium alginat sebagai polimer mukoadhesif. Natrium alginat polimer yang mengandung banyak gugus karboksilat. Natrium alginat bekerja dengan membentuk ikatan hidrogen pada mukus pada mukosa. Proses ini melepaskan obat dan memberikan efek terapi lokal serta memungkinkan gel melekat lebih kuat dan lama pada membran mukosa



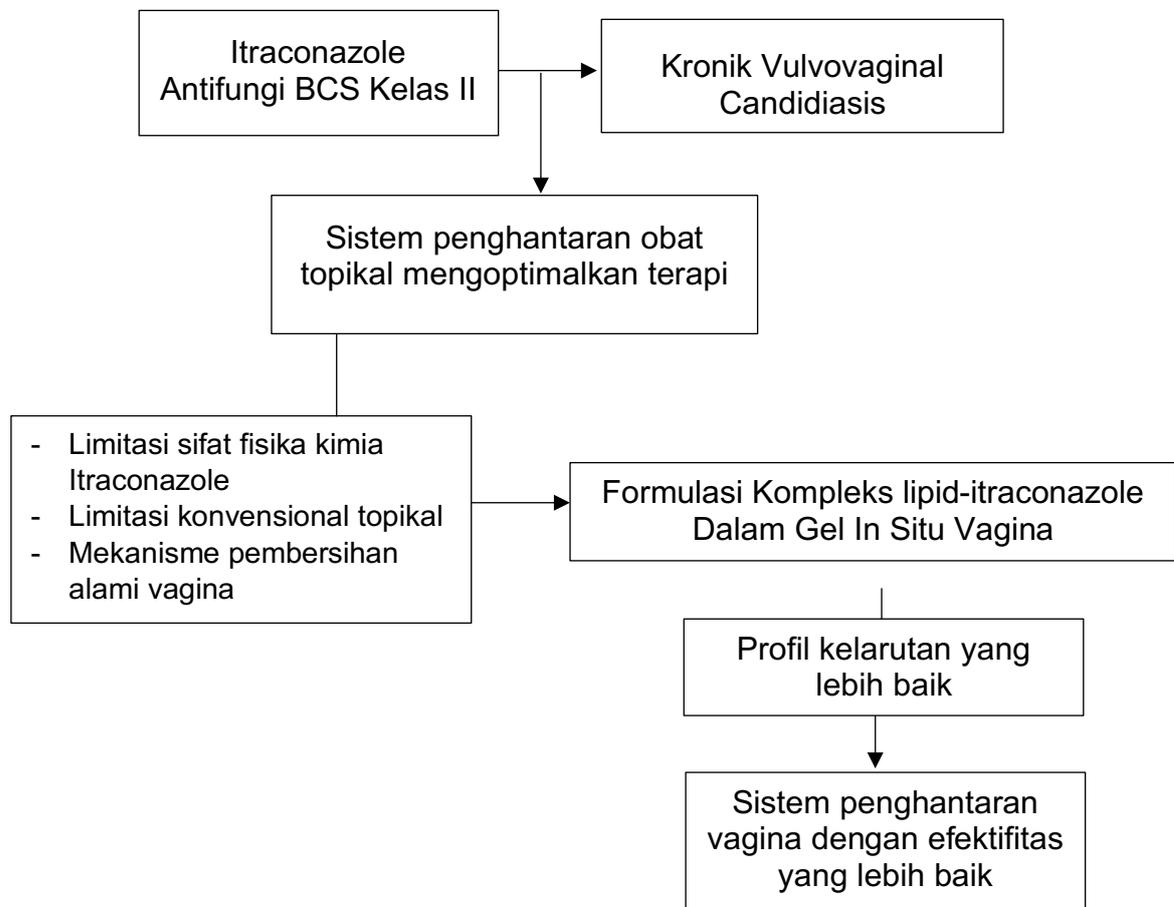
Gambar 8. Mekanisme kerja natrium alginate dalam gel mukoadhesif
(*created with BioRender.com, 2022*)

4. Benzalkonium Chlorida

Benzalkonium klorida adalah senyawa amonium kuarterner yang digunakan dalam formulasi farmasi sebagai pengawet antimikroba. Benzalkonium klorida berbentuk bubuk amorf putih atau kekuningan-putih, gel tebal, atau serpihan agar-agar. Bersifat higroskopis, bersabun saat disentuh, dan memiliki bau aromatik ringan dan rasa yang sangat pahit. Larutan Benzalkonium klorida aktif terhadap berbagai bakteri, ragi, dan jamur. Aktivitas penghambatan meningkat dengan pH, meskipun aktivitas antimikroba terjadi pada pH 4-10 (Rowe *et al.*, 2009)

Benzalkonium klorida bersifat higroskopis dan dapat dipengaruhi oleh cahaya, udara, dan logam. Larutan stabil pada kisaran pH dan suhu yang luas dan dapat disterilkan dengan autoklaf tanpa kehilangan efektivitas. Larutan dapat disimpan untuk waktu yang lama pada suhu kamar. Larutan encer yang disimpan dalam wadah polivinil klorida atau busa poliuretan dapat kehilangan aktivitas antimikroba. Serbuk harus disimpan dalam wadah kedap udara, terlindung dari cahaya dan kontak dengan logam, di tempat yang sejuk dan kering (Rowe *et al.*, 2009)

H. KERANGKA TEORI



I. KERANGKA KONSEP

