

SKRIPSI

**PENGARUH KONSENTRASI KARBOMER TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIK DAN PROFIL PELEPASAN
MICROSPONGE ITRAKONAZOL PADA SEDIAAN GEL
VAGINA**

**THE EFFECT OF CARBOMER CONCENTRATION ON
PHYSICAL CHARACTERISTICS AND RELEASE
PROFILES OF ITRACONAZOL *MICROSPONGE* IN
VAGINAL GEL**

Disusun dan diajukan oleh

USMANENGS

N011 17 1055



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

**PENGARUH KONSENTRASI KARBOMER TERHADAP KARAKTERISTIK
FISIK DAN PROFIL PELEPASAN *MICROSPONGE* ITRAKONAZOL PADA
SEDIAAN GEL VAGINA**

**THE EFFECT OF CARBOMER CONCENTRATION ON PHYSICAL
CHARACTERISTICS AND RELEASE PROFILES OF ITRACONAZOL
MICROSPONGE IN VAGINAL GEL**

SKRIPSI

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

USMANENGS

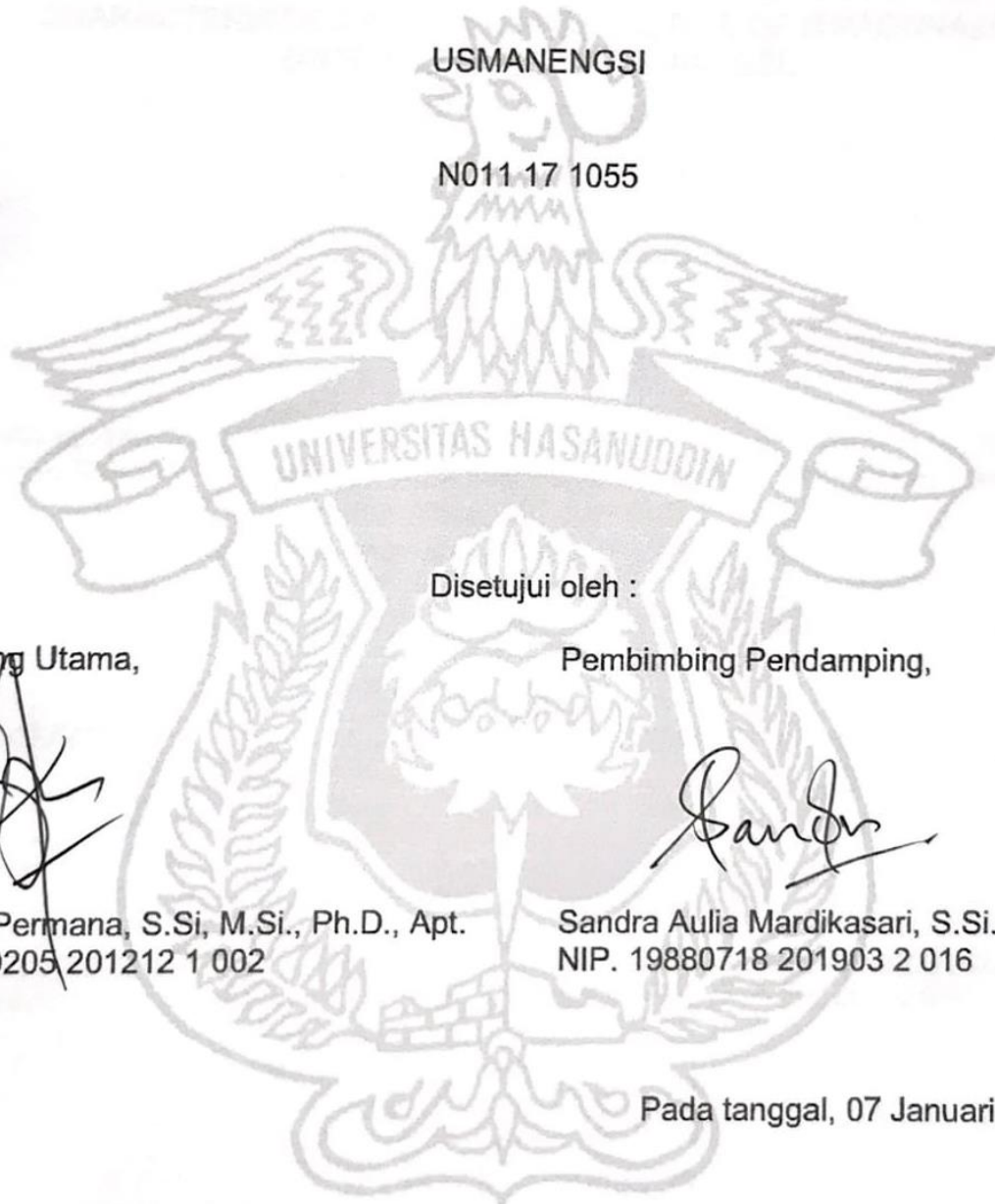
N011 17 1055

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

PENGARUH KONSENTRASI KARBOMER TERHADAP KARAKTERISTIK
FISIK DAN PROFIL PELEPASAN *MICROSPONGE* ITRAKONAZOL PADA
SEDIAAN GEL VAGINA

USMANENGSU

N011.17.1055



Disetujui oleh :

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Andi Dian Permana', written over the 'Pembimbing Utama' label.

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

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Sandra Aulia Mardikasari', written over the 'Pembimbing Pendamping' label.

Sandra Aulia Mardikasari, S.Si., M.Farm., Apt.
NIP. 19880718 201903 2 016

Pada tanggal, 07 Januari 2021

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

PENGARUH KONSENTRASI KARBOMER TERHADAP KARAKTERISTIK FISIK DAN PROFIL PELEPASAN *MICROSPONGE* ITRAKONAZOL PADA SEDIAAN GEL VAGINA

THE EFFECT OF CARBOMER CONCENTRATION ON PHYSICAL CHARACTERISTICS AND RELEASE PROFILE OF ITRACONAZOL *MICROSPONGE* IN VAGINAL GEL

Disusun dan diajukan oleh

**USMANENGSİ
N011 17 1055**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin pada tanggal 07 Januari 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,



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

Pembimbing Pendamping,



Sandra Aulia Mardikasari, S.Si., M.Farm., Apt.
NIP. 19880718 201903 2 016

Ketua Program Studi,



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

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini ;

Nama : Usmanengsi
NIM : N011 17 1055
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa Skripsi dengan judul Pengaruh Konsentrasi Karbomer Terhadap Karakteristik Fisik Dan Profil Pelepasan *Microsponge* Itrakonazol Pada Sediaan Gel Vagina adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Skripsi karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 07 Januari 2021
Yang Menyatakan



Usmanengsi

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah, tiada kata yang lebih patut diucapkan oleh seorang hamba selain ucapan puji dan syukur ke hadirat Allah *subhanahuwata'ala*, yang senantiasa melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penelitian dengan judul “Pengaruh Konsentrasi Karbomer Terhadap Karakteristik Fisik dan Profil Pelepasan *Microsponge* Itrakonazol pada Sediaan Gel Vagina” telah selesai disusun sebagai skripsi pada Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin.

Dalam proses penyusunan skripsi ini terdapat banyak kendala yang penulis hadapi, namun berkat dukungan serta bantuan yang diberikan dari berbagai pihak, akhirnya penulis mampu menyelesaikan kendala-kendala tersebut, oleh karena itu, penulis dengan tulus menghaturkan banyak terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada

1. Bapak Andi Dian Permana sebagai pembimbing utama dan Ibu Sandra Aulia Mardikasari selaku pembimbing pendamping yang senantiasa memberikan saran, arahan dan waktunya untuk membagi ilmu dan pengetahuannya, menyumbangkan pikiran dan tenaga dalam membimbing penulis selama melakukan penelitian hingga selesainya skripsi ini.

2. Tim dosen penguji, Ibu Dr. Aliyah, M.S., Apt. dan Ibu Yusnita Rifai, M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt. yang telah meluangkan waktu dan memberikan saran dan masukan yang membangun dalam penyempurnaan skripsi ini.
3. Dekan dan Wakil Dekan, serta seluruh staf dosen dan pegawai Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kontribusi dalam pengembangan serta peningkatan mutu dan kualitas serta fasilitas yang diberikan sehingga bisa digunakan dalam penelitian ini.
4. Ibu Prof. Dr. rer.nat Marianti Manggau, Apt. selaku penasehat akademik yang telah memberikan banyak saran dan nasehat serta arahan selama penulis studi S1 di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
5. Laboran Laboratorium, Ibu Haslia dan Ibu Sumiati atas segala ilmu dan diskusi-diskusi yang telah banyak diberikan kepada penulis.
6. Kedua Orang Tua penulis, serta Saudara penulis, Sardiman, Jumriati, Fahrulman, Abdul Malik dan Elina Ramli Barung atas segala do'a, dukungan moril, material, dan selalu memberikan semangat kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini.
7. Saudari beda rahim dari anggota Jabal Rahma, kak Cristie, Risa, Umin, Ilan, dan Ela serta teman-teman Tadika Mesra yang dicintai, Sri Resky Handayani, Luthfiah Fitriyani Pelu, Ananda Pratiwi, Anisah, Hardiana Lestari, Ayu Sri Mulyani, Selin Ariani Pabisa, Geoni Todingan, Kadek Saka Dwipayanti dan Muhammad Azhar yang telah memberikan semangat serta

dukungan, membantu penulis, meluangkan waktu, dan menerima keluhan penulis selama penyusunan skripsi ini

8. Teman-teman DDS *Research Group*, Angkatan 2017 Farmasi (CLOSTRIDIUM), terima kasih telah memberikan banyak dukungan, semangat, dan pengalaman berharga yang tidak terlupakan, serta membantu dalam mengukir kisah selama kuliah baik di dalam kelas maupun di laboratorium.
9. Teman-teman Anggota KEMAFAR-UH dan UKM PHARCO FF-UH yang senantiasa memberikan dorongan, saran dan semangat kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.
10. Teman-teman POPO, Risa, Tesya, Nadila, dan Dina serta teman-teman angkatan WAXNINE yang telah memberikan saran, perhatian dan dukungan kepada penulis selama penyusunan.

Kepada pihak yang tidak sempat disebutkan namanya, semoga Allah subhanahu wata'ala senantiasa memberikan Rahmat-Nya kepada kita semua. Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, namun kiranya skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan. Aamin.

Makassar, 07 Januari 2021

Usmanengsi

ABSTRAK

USMANENGSU. Pengaruh konsentrasi karbomer terhadap karakteristik fisik dan profil pelepasan microsponge itrakonazol pada sediaan gel vagina (dibimbing oleh Andi Dian Permana dan Sandra Aulia Mardikasari)

Kandidiasis Vagina (KV) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Candida albicans*. Itrakonazol (ITZ) adalah antijamur golongan triazol spektrum luas yang digunakan untuk menangani penyakit ini. Namun penggunaan oral dari ITZ menghasilkan bioavailabilitas yang rendah sehingga jumlah obat yang terhantarkan ke vagina berkurang. Selain itu penggunaan sediaan gel intravaginal memiliki waktu retensi obat yang rendah akibat mekanisme pencucian alami vagina. Oleh karena itu, untuk mengatasi hal tersebut ITZ diformulasikan menjadi *microsponge* gel mukoadhesif yang dapat meningkatkan bioavailabilitas obat, mengontrol pelepasan ITZ dan meningkatkan waktu retensi di vagina. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi karbomer sebagai polimer mukoadhesif dalam formulasi microsponge ITZ pada sediaan gel vagina. Formula bioadhesive gel dibuat dengan menggunakan karbomer yang divariasikan dengan 4 konsentrasi yaitu F1 (0,5%), F2(0,75%), F3 (1%), F4 (1,5%). Evaluasi yang dilakukan meliputi organoleptis, pH, viskositas, uji waktu mukoadhesif, uji permeasi dan retensi secara *ex-vivo*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa variasi konsentrasi karbomer mempengaruhi karakteristik fisik sediaan, viskositas, waktu mukoadhesif dan profil pelepasan ITZ. Dari hasil uji karakteristik fisik dihasilkan gel yang berwarna putih, tidak berbau dan homogen. Waktu mukoadhesif dan jumlah ITZ terpermeasi tertinggi pada F4 dengan jumlah karbomer tertinggi yaitu 1,25%, jumlah ITZ terdeposisi tertinggi pada F3 dengan jumlah karbomer 1%. Berdasarkan analisis statistika, perbandingan konsentrasi karbomer menunjukkan pengaruh yang signifikan terhadap viskositas, waktu mukoadhesif, permeasi dan retensi sedangkan tidak signifikan terhadap pH. Sebagai kesimpulan, formula yang optimum adalah F3 yang memiliki jumlah retensi sebesar $1,45 \pm 0,03$ mg dan jumlah permeasi sebesar 0,18 mg dalam 6 jam.

Kata Kunci: itrakonazol, microsponge gel, karbomer, permeasi, retensi

ABSTRACT

USMANENGSU. The Effect of Carbomer Concentration on Physical Characteristics and Release Profiles of Itraconazole Microsponge In Vaginal Gel (supervised by Andi Dian Permana and Sandra Aulia Mardikasari)

Vagina Candidiasis (VC) is an infection disease caused by of *Candida albicans*. Itraconazole (ITZ) is a broad-spectrum triazole antifungal class used to treat this disease. However, oral use of ITZ results in low bioavailability, leading to small amount of drug delivered to the vagina. In addition, the use of intravaginal gel preparations has a low drug retention time due to the vaginal washing mechanism. Therefore, to overcome these limitations, ITZ were formulated into microsponge mucoadhesive gel that can increase the bioavailability of drugs, control the release of ITZ and increase the retention time in the vagina. This study aimed to determine the effect of variations in the concentration of carbomer as a mucoadhesive polymer on the ITZ microsponge formulation on vaginal gel preparations. The bioadhesive gel formula was prepared using a carbomer that varied in 4 ratio concentrations, namely F1 (0.5%), F2 (0.75%), F3 (1%), F4 (1.5%). The evaluations carried out included organoleptic, pH, viscosity, mucoadhesive time test, permeation test and ex-vivo retention test. The results showed that the variation in the carbomer concentration affected the physical characteristics of the preparation, viscosity, mucoadhesive time and release profile of ITZ. From the results of the physical characteristics test, white, odorless and homogeneous gels were obtained, the mucoadhesive time and the highest amount of fermented ITZ was found in F4 with the highest concentration of carbomers, namely 1.25%, the highest amount of ITZ was deposited in F3 with the concentration of carbomers of 1%. Based on statistical analysis, the ratio of carbomer concentration showed a significant effect on viscosity, mucoadhesive time, permeation and retention while it was not significant on pH. As a conclusion, the optimum formula was F3 which had a retention amount of 1.45 ± 0.03 mg and a permeation amount of 0.18 mg in 6 hours.

Keywords: itraconazole, microsponge gel, carbomer, permeation, retention

DAFTAR ISI

	halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	5
I.3 Tujuan Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
II.1 Vagina	6
II.2 Kandidiasis Vagina	8
II.3 Itrakonazol	9
II.4 Microsponge	11
II.5 Mucoadhesive Gel	13
II.6 Uraian Bahan	16

	halaman
BAB III METODE PENELITIAN	21
III.1 Alat dan Bahan	21
III.2 Metode Kerja	21
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	29
IV.1 Organoleptik	30
IV.2 pH	32
IV.3 Viskositas	33
IV.4 Uji Bioadhesif Gel	35
IV.5 Uji Permeasi dan Retensi Secara <i>Ex-vivo</i>	37
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	45
V.1 Kesimpulan	45
V.2 Saran	45
DAFTAR PUSTAKA	47
LAMPIRAN	54

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Rancangan formula mukoadhesif gel	24
2. Hasil pengamatan organoleptis	30
3. Hasil pengukuran pH sediaan gel vagina	32
4. Hasil pengukuran viskositas gel	33
5. Hasil pegamatan bioadhesif gel	35
6. Hasil pengujian permeasi	38
7. Hasil pengujian retensi	42

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Anatomi dan fisiologi vagina	7
2. Infeksi kandidiasis vagina	9
3. Rumus struktur itrakonazol	9
4. Partikel <i>microsponge</i>	13
5. Mekanisme mukoadhesif	15
6. Rumus struktur TEA	16
7. Rumus struktur karbomer	17
8. Rumus struktur gliserin	19
9. Rumus struktur DMDM hidantoin	20
10. Pengujian mukoadhesif gel	26
11. Pengujian permeasi	27
12. Sediaan gel <i>microsponge</i> ITZ	31
13. Diagram batang pH gel <i>microsponge</i> ITZ	32
14. Diagram batang viskositas gel <i>microsponge</i> ITZ	34
15. Diagram batang waktu mukoadhesif gel <i>microsponge</i> ITZ	36
16. Grafik jumlah terpermeasi ITZ	38
17. Diagram batang fluks permeasi gel <i>microsponge</i> ITZ per luas area	41
18. Diagram batang pengujian retensi	42

	halaman
19. Panjang gelombang maksimum	55
20. Persamaan kurva baku cairan vagina buatan	55
21. Persamaan kurva baku metanol	56
22. Sediaan Basis gel dan morfologi <i>microsponge</i>	75
23. Pengujian mukoadhesif gel	75
24. Pengujian karakterisasi gel	75

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Skema Kerja Penelitian	54
2. Panjang Gelombang Maksimum Dan Kurva Baku	55
3. Perhitungan	57
4. Tabel Hasil Evaluasi	60
5. Data Hasil Analisis Statistika	69
6. Gambar Penelitian	75

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Kandidiasis vagina (KV) atau sering disebut kandidiasis vulvovaginal (KVV) adalah infeksi mukosa atau vulva vagina dikarenakan pertumbuhan jamur *Candida sp.* yang tidak terkendali terutama spesies *Candida albicans* (Cassone, 2015). KV merupakan infeksi mukosa terbanyak kedua yang paling umum menyerang wanita di Asia, Eropa dan Amerika Serikat. KV menyerang kelompok wanita usia reproduksi antara 21-30 tahun (Johal *et al.*, 2016). KV sering terjadi di Indonesia yang merupakan negara beriklim tropis, memiliki suhu udara dan kelembaban tinggi yang menjadi salah satu faktor risiko pertumbuhan jamur (Arfiputri *et al.*, 2018). KV biasanya diobati dengan menggunakan obat antijamur, salah satunya adalah Itrakonazol.

Itrakonazol (ITZ) merupakan salah satu agen antijamur dengan spektrum luas yang termasuk dalam golongan triazol yang ditujukan untuk pengobatan infeksi jamur secara lokal dan sistemik (Chudasama *et al.*, 2015). ITZ bersifat sangat lipofilik, sifat kelarutan yang rendah pada pH fisiologis dan memiliki ikatan protein plasma yang tinggi, sehingga termasuk dalam golongan BCS kelas II, yaitu memiliki permeabilitas yang tinggi dan solubilitas yang rendah (Kim *et al.*, 2014; Lestner and Hope, 2013). ITZ dilaporkan efektif pada pengaplikasian oral untuk infeksi pada vagina (BPOM RI, 2017). Secara *in-*

vitro, ITZ mampu melawan dermatofit serta non-dermatofit (*Malassezia* dan *Candida*) (Kim *et al.*, 2014). Dalam mengatasi KV telah banyak pengobatan konvensional yang digunakan dalam bentuk sediaan oral dan topikal. Namun, sediaan oral memiliki bioavailabilitas yang relatif rendah dan penggunaan jangka panjang dapat menimbulkan masalah pada saluran pencernaan (Dineshmohan and Gupta, 2017). Penggunaan rute oral ITZ tidak banyak direkomendasikan karena memiliki banyak efek samping, sehingga rute pemberian secara topikal dan intravaginal lebih aman dibandingkan pemberian secara oral (Kasar *et al.*, 2018). Namun, pengaplikasian secara topikal membatasi aktivasi obat karena sifat dari lapisan epidermis kulit yang menghambat pemasukan obat sedangkan pengaplikasian intravaginal memiliki beberapa kendala karena waktu retensi yang rendah akibat mekanisme pencucian alami dari vagina yang menyebabkan obat tidak mampu bertahan lama di vagina (Chen *et al.*, 2017). Akan tetapi, formulasi ITZ secara topikal tanpa mengontrol pelepasannya menyebabkan ITZ dapat dengan mudah menembus atau berpenetrasi ke membran biologis dan mencapai sirkulasi sistemik. Sehingga, efek samping neuropati perifer dan gangguan fungsi ginjal dapat terjadi dan tidak dapat dikontrol dengan baik (Johal *et al.*, 2016). Oleh karena itu perlu dilakukan pengontrolan pelepasan obat untuk meningkatkan waktu retensinya di vagina tanpa berpenetrasi sampai ke sistemik. Salah satu formulasi ITZ yang dapat dibuat adalah *microsponge*.

Microsponge merupakan mikropartikel berbentuk bola memiliki pori kecil seperti spons dengan ukuran sekitar 5-300 μ m. Sifat berpori *microsponge* mendukung sistem ini sebagai salah satu mekanisme pelepasan obat secara terkontrol. Ketika diaplikasikan pada selaput mukosa, zat aktif yang dienkapsulasi akan terlepas secara perlahan dari *microsponge* yang tertahan di rongga kecil dan lipatan mukosa (Patel *et al.*, 2016). Pelepasan terkontrol *microsponge* ini memberikan keuntungan berupa keamanan karena tidak mencapai sirkulasi sistemik. Pola pelepasan terkontrol dari *microsponge* mencegah penumpukan jumlah berlebih dari obat di tempat kerja sehingga dapat mengurangi potensi iritasi pada area yang diaplikasikan, menjamin efek terapeutik secara maksimum, stabilitas produk, peningkatan fleksibilitas formulasi dan sifat estetika yang lebih baik serta dapat diformulasikan menjadi gel, krim, cairan dan serbuk (Salah *et al.*, 2018). Penelitian Yadav *et al.* (2017) didapatkan bahwa *Oxiconazole nitrate* yang diformulasikan menjadi *microsponges gel* dapat tertahan lebih lama pada kulit sehingga pelepasannya dapat terkontrol (Yadav *et al.*, 2017). Oleh karena itu, sistem ini dapat dikembangkan untuk mengontrol pelepasan dari ITZ. Penelitian yang telah dilakukan oleh Permana *et.al* (2020) telah berhasil mengembangkan ITZ yang diformulasikan menjadi *microsponge* dengan penyalut etil selulosa yang dapat mengontrol pelepasan ITZ.

Pemilihan bentuk sediaan perlu dipertimbangkan dalam memfasilitasi pemberian *microsponges* ITZ. Salah satu bentuk sediaan yang dapat

digunakan adalah gel. Gel merupakan salah satu sediaan yang memiliki sistem penghantaran obat yang baik dan kompatibel dengan banyak bahan obat yang berbeda (Sayuti, 2015). Gel merupakan bentuk sediaan semipadat yang mengandung larutan bahan aktif tunggal maupun campuran atau dapat didefinisikan sebagai sistem dua komponen dari sediaan semipadat yang kaya akan cairan (Gibson, 2016). Gel mukoadhesif memiliki keuntungan memperpanjang waktu tinggal sediaan di lokasi penyerapan sehingga meningkatkan bioavailabilitas dari obat. Gel mukoadhesif mampu melekatkan obat pada daerah target sehingga mampu mengatasi masalah obat yang dieliminasi oleh vagina (Andrade *et al.*, 2014). Pemilihan *gelling agent* sangat berpengaruh pada sifat fisik serta hasil akhir gel. Salah satu *gelling agent* yang dapat digunakan adalah karbomer. Karbomer dapat menyerap sejumlah besar air dan memiliki derajat ikatan silang yang tinggi untuk membentuk gel yang stabil (Gaikwad *et al.*, 2012). Sifat perekat karbomer dieksploitasi untuk mengembangkan gel bioadhesif dan sistem penghantaran obat yang terkontrol dan terlokalisasi (Karthikeyan *et al.*, 2012). Selain itu, penggunaan karbomer bersifat amandapat bercampur dengan berbagai zat aktif, efektif pada rentang pH yang luas, viskositas yang dihasilkan tinggi pada konsentrasi rendah, serta daya sebar yang dihasilkan baik sehingga banyak dipilih sebagai *gelling agent* yang sempurna (Andrade *et al.*, 2014). Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk memformulasi *microsponge gel* ITZ dengan variasi konsentrasi karbomer sebagai bahan pembentuk gel.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka rumusan masalah yang timbul dari penelitian ini adalah ;

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi karbomer terhadap karakteristik fisik *microsponge* ITZ pada sediaan gel vagina?
2. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi karbomer terhadap profil pelepasan *microsponge* ITZ pada sediaan gel vagina?
3. Berapakah konsentrasi karbomer yang menghasilkan formula optimal *microsponge* ITZ pada sediaan gel vagina?

I.3 Tujuan Penelitian

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

1. Untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi karbomer terhadap karakteristik fisik *microsponge* ITZ pada sediaan gel vagina.
2. Untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi karbomer terhadap profil pelepasan *microsponge* ITZ pada sediaan gel vagina.
3. Untuk mengetahui konsentrasi karbomer yang menghasilkan formula optimal dari *microsponge* ITZ dalam sediaan gel vagina.

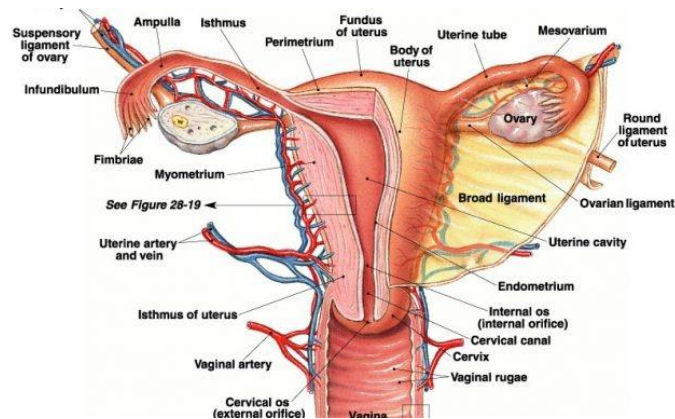
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Vagina

Vagina merupakan alat reproduksi wanita berbentuk tabung berotot dengan struktur fibromuskuler berbentuk S yang panjangnya antara 6 sampai 12 cm. Bagian bawah berbentuk cembung dan terdapat bagian terbelah yang lebar secara horizontal dalam posisi tegak (Srikrishna and Cardozo, 2013). 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 (Kumar, 2018; Srikrishna and Cardozo, 2013). Tidak terdapat sel lemak, kelenjar, atau folikel rambut di dalam vagina dan juga semua cairan pada vagina bersifat transudat (Srikrishna and Cardozo, 2013). Keberadaan lipatan pada vagina di permukaan sel epitel memungkinkan vagina untuk memperluas dan memungkinkan penempatan formulasi vagina serta meningkatkan penyerapan obat. Vagina memiliki banyak faktor dalam sekresi cairan vagina seperti pH, aktivitas enzim dan mikroflora (Graziottin and Gambini, 2015). Faktor-faktor ini mempengaruhi penyebaran formula, retensi, penyerapan dan 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). pH cairan vagina dipertahankan antara 3,8 hingga 4,2 oleh

Lactobacillus acidophilus yang memproduksi asam laktat yang bertindak sebagai penyangga dalam vagina (Mirza *et al.*, 2016). pH cairan vagina dapat meningkat selama periode menstruasi karena ejakulasi dan transudat vagina berubah menjadi basa. pH juga dipengaruhi dengan usia, kondisi kesehatan, dan tahap dalam siklus menstruasi, kadar estrogen, kadar mukosa serviks dan infeksi (Kumar, 2018). Obat-obatan dihantarkan ke dalam vagina dengan dua metode yaitu intravagina dan transvaginal melalui mukosa vagina uterus dan sirkulasi sistemik (Srikrishna and Cardozo, 2013). Sedangkan penyerapan obat melalui rute vagina terjadi dalam dua langkah yaitu pembubaran obat dalam lumen serta penetrasi membran (Srikrishna and Cardozo, 2013). Dalam penghantaran obat melalui jalur vagina memiliki kelebihan meliputi, pemberian dosis regimen yang lebih rendah, digunakan untuk pasien yang sulit menerima obat secara oral, menghindari *first-pass effect*, serta menghindari efek samping pada saluran gastrointestinal (Srikrishna and Cardozo, 2012). Adapun anatomi dan fisiologi vagina, sebagai berikut:

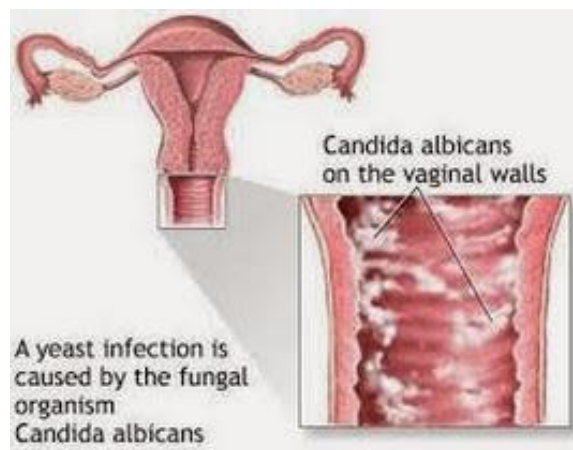


Gambar 1. Anatomi dan fisiologi vagina (Kumar, 2018)

II.2 Kandidiasis Vagina

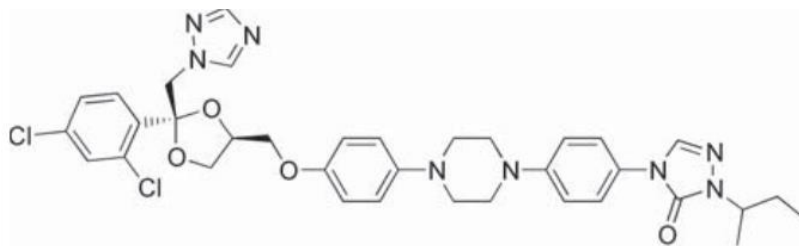
Kandidiasis vagina (KV) atau sering disebut kandidiasis vulvovaginalis (KVV) merupakan suatu penyakit organ reproduksi pada wanita yang disebabkan oleh pertumbuhan jamur spesies *Candida* spp., seperti *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropikalis* yang tidak terkendali. Penyebab terbanyak dari penyakit ini adalah spesies *Candida albicans* (Cassone, 2015; Johal *et al.*, 2016). KV didefinisikan sebagai vaginitis simtomatik (radang vagina), yang sering melibatkan vulva (eritema dan pembengkakan) (Abdullahi Nasir *et al.*, 2015; Van Schalkwyk *et al.*, 2015). Gejala utama KV adalah dispareunia, pruritis, gatal, pegal, dan eritema dan edema vulva. Dalam kondisi normal, *Lactobacillus* pada vagina akan menghasilkan asam laktat yang bertindak sebagai penyangga atau dapat mempertahankan pH vagina dalam kisaran 4–5 dan juga menghasilkan bakteriosin dan hidrogen peroksida (H₂O₂) yang berfungsi menahan pertumbuhan mikroba patogen yang berlebihan (Cassone, 2015). Dengan peningkatan pertumbuhan *Candida albicans* terdapat dua faktor penting yang bertanggung jawab dalam perkembangan penyakit KV diantaranya, kolonisasi epitel vagina dan transformasi asimtomatik (fase saprofit) menjadi simtomatik (fase patogenichyphal) (Johal *et al.*, 2016). KV merupakan penyebab kedua vaginitis setelah vaginosis bakteri (Abdullahi Nasir *et al.*, 2015). Vaginitis terjadi ketika mikroflora vagina telah diubah akibat patogen atau perubahan biokimia di lingkungan. Perubahan dalam lingkungan vagina mendorong populasi *Candida* dan

meningkatkan jumlah mereka pada sel epitel vagina. Perubahan ini mungkin mengubah kolonisasi asimtomatik menjadi infeksi *Candida* simptomatik. KVV, seperti banyak penyakit vulva, berpotensi menyebabkan tekanan psikologis yang hebat dan berdampak negatif (Bitew and Abebaw, 2018).



Gambar 2. Infeksi Kandidiasis Vagina (Cassone, 2015)

II.3 Itrakonazol (ITZ)



Gambar 3. Struktur Itrakonazol (Lestner, Jodi. 2013)

Triazol adalah golongan obat lini pertama dalam pencegahan dan pengobatan infeksi jamur invasif dan alergi. Itrakonazol (*cis-4* [4-4-4 [[2- (2-4-diklorofenil) -2- (1H-1,2,4, triazol-1-metil) -1,3-dioxolan-4-yl] -1-piperazinyl]

phenyl] -2,4-dihydro-2- (1-methyl-propyl) -3H-1,2,4-triazol-3-one) memiliki aktivitas antijamur spektrum luas. ITZ adalah triazol yang tersedia secara oral dengan aktivitas melawan jamur berfilamen oportunistik yang penting secara medis seperti *Aspergillus spp* dan *Candida spp*. ITZ merupakan obat antijamur golongan triazole yang disetujui oleh *Food and Drug Administration* Amerika Serikat pada tahun 1992 (Liu *et al.*, 2016). ITZ adalah obat antijamur sintesis yang 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. Meskipun memiliki aktivitas antijamur yang tinggi, bioavailabilitas dari ITZ sangat rendah. ITZ merupakan obat antijamur yang ditujukan dalam terapi infeksi jamur lokal maupun sistemik (Kim *et al.*, 2014). Selain itu, obat ini memiliki distribusi jaringan yang baik sehingga memungkinkan pengobatan KV yang efektif dan cepat (Francois *et al.*, 2003). ITZ masih digunakan untuk pengobatan *aspergillosis* alergi dan invasif, kandidiasis superfisial, infeksi dermatofita, *sporotrichosis*, *blastomycosis*, *histoplasmosis*, *penicilliosis* dan *coccidioidomycosis*. ITZ tersedia dalam bentuk kapsul, suspensi oral dan sediaan intravena.

ITZ bersifat lipofilik dan banyak (99,8%) terikat dengan protein plasma. Konsentrasi protein atau jaringan yang terikat ITZ lebih relevan secara klinis daripada konsentrasi obat bebas. Meskipun pengikatan protein plasma tinggi, konsentrasi ITZ dalam jaringan seperti ginjal, hati, tulang, lambung, limpa, dan

otot tinggi. ITZ juga terakumulasi dalam jaringan yang rentan terhadap infeksi jamur, seperti kulit, kuku, paru-paru, dan saluran genital wanita (Lestner and Hope, 2013)

II.4 *Microsponge*

Microsponge adalah partikel bola kecil memiliki pori seperti spons yang terdiri dari banyak rongga yang saling berhubungan dalam struktur yang tidak dapat dilipat (Salah *et al.*, 2018). *Microsponges* terdiri dari mikrosfer berpori yang merangkum berbagai bahan seperti obat-obatan, minyak atsiri, tabir surya, serat dan emolien. Ketika diterapkan pada selaput mukosa *microsponges* akan tertahan di rongga kecil dan lipatan dan perlahan-lahan melepaskan bahan yang dienkapsulasi. Ini menambah keuntungan keamanan pada *microsponges* karena mereka tidak mencapai sirkulasi sistemik. Lebih jauh lagi, karena diameter pori kecilnya, sel-sel bakteri dengan ukuran 0,007 hingga 0,2 μm tidak dapat masuk ke dalam rongga-rongga *microsponges*. Menurut penggunaan dan rute administrasi, ukuran *microsponges* berkisar dari 5 hingga 300 μm . Ditemukan bahwa partikel 25 mikron mikron dapat memiliki hingga 250.000 pori dan volume pori total sekitar 1 mL/g, yang menyediakan ruang besar untuk pemuatan obat (Wahid, 2016).

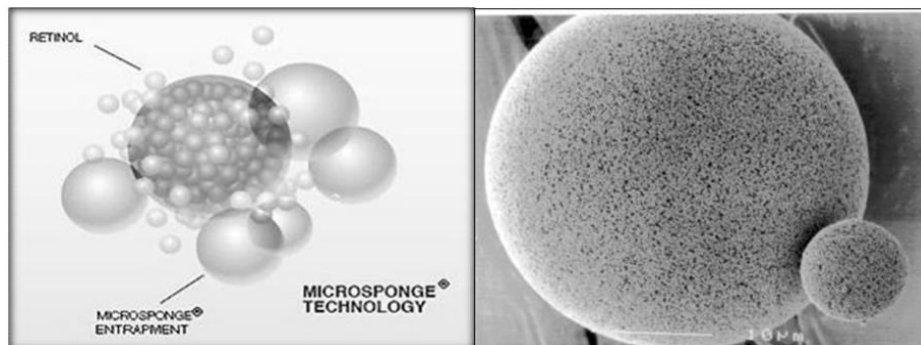
Microsponges terbukti sebagai sistem penghantaran terkontrol yang baru. Mereka dapat menjebak berbagai macam obat baik dalam bentuk padat maupun cair (Sharma *et al.*, 2020). *Microsponges* mengandung konsentrasi

obat yang rendah tetapi memiliki waktu kontak yang lama dengan kulit, tidak menyebabkan iritasi dan reaksi alergi pada kulit. *Microsponge Delivery System* dapat menjebak berbagai zat aktif dan kemudian melepaskannya dengan laju yang diinginkan. Sistem ini adalah teknologi untuk pelepasan terkontrol agen topikal dan terdiri dari butiran berpori, biasanya berdiameter 10-25 mikron, dimuat dengan zat aktif. Tingkat *cross-link* yang tinggi menghasilkan partikel yang tidak larut, lembam dan kekuatan yang cukup untuk tahan pemotongan dan biasa digunakan dalam pembuatan krim, gel, lotion, dan bubuk. Ciri khasnya adalah kapasitas untuk menyerap atau "memuat" bahan aktif ke dalam partikel dan ke permukaannya (Wahid, 2016). *Microsponges* dirancang untuk memberikan bahan aktif farmasi secara efisien pada dosis minimum dan juga untuk meningkatkan stabilitas, keanggunan, fleksibilitas dalam formulasi, mengurangi efek samping dan memodifikasi profil pelepasan obat (Yadav *et al.*, 2017). Pola pelepasan terkontrol dari *Microsponge* mencegah penumpukan jumlah kelebihan obat di tempat aplikasi yang mengurangi potensi iritasi kulit. Karena keuntungan yang disebutkan di atas, *microsponge* tersedia secara komersial di kosmetik, produk perawatan kulit yang dijual bebas, tabir surya, agen anti-inflamasi dalam berbagai bentuk termasuk lotion, krim dan gel (Salah *et al.*, 2018).

Keuntungan sistem pengiriman *microsponge*:

1. *Microsponges* dapat menyerap minyak hingga 6 kali beratnya tanpa pengeringan.

2. Memberikan aksi terus menerus hingga 12 jam yaitu rilis yang diperpanjang.
3. Meningkatkan estetika produk.
4. Mengurangi iritasi dan toleransi yang lebih baik mengarah pada peningkatan kepatuhan pasien.
5. Memiliki stabilitas termal, fisik dan kimia yang lebih baik.
6. Tidak menyebabkan iritasi, tidak bersifat mutagenik, tidak alergi, dan tidak beracun.



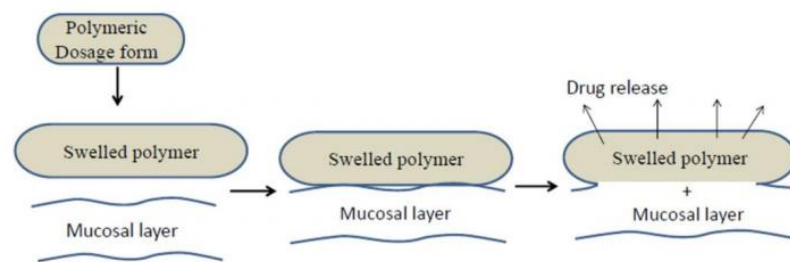
Gambar 4. Penampakan partikel *microsphere* (Wahid, 2016)

II.5 Mucoadhesive Gel

Mukoadesif 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, mukoadesif dapat meminimalkan efek samping obat. Rute ini juga cocok sebagai alternatif untuk pemberian hormon, narkotika, steroid, dan enzim (Semwal, 2018). Sistem pengiriman obat mukoadesif 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, 2018). 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. Dan 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 MW 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 kekuatan *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). Oleh karena itu, formulasi mukoadhesif telah menjadi sangat penting untuk pengobatan penyakit vagina. Formulasi ini memberikan interaksi antara polimer mukoadhesif dan epitel mukosa dan meningkatkan waktu tinggal di tempat aplikasi mukosa (Rençber *et al.*, 2017).

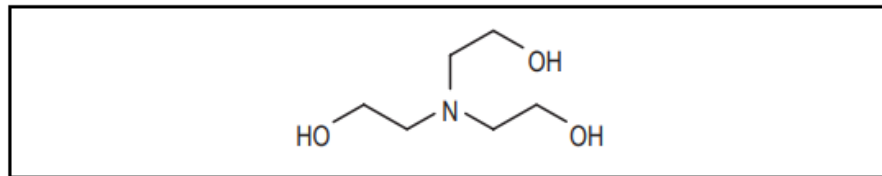


Gambar 5. Mekanisme *mucoadhesive* (Chatterjee *et al.*, 2017)

II.6 Uraian Bahan

II.6.1 Triethanolamin

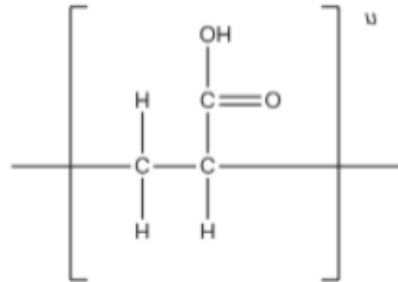
Triethanolamin merupakan cairan kental tak berwarna (jernih) hingga berwarna kuning pucat dan berbau sedikit amoniak, bersifat sangat higroskopis. Triethanolamin merupakan campuran dari basa terutama 2,2', 2''-nitrioltriethanol yang mengandung 2,2'-iminobisetanol (diethanolamin) dan jumlah lebih kecil 2-aminoetanol (monoethanolamin). Triethanolamin memiliki pH 10,5 dan larut dalam air, metanol, karbon tetraklorida dan aseton (Lloyd V. Allen, 2009).



Gambar 6. Struktur Triethanolamin (Fiume *et al.*, 2013)

Triethanolamin ditambahkan untuk mengentalkan gel setelah basis karbomer didispersikan. Triethanolamin akan menetralkan resin basis karbomer yang mengandung etanol hingga 50%. Netralisasi yang berlebihan akan menghasilkan penurunan viskositas, yang tidak dapat balik dengan penambahan asam. pH sangat penting dalam menentukan viskositas gel basis karbomer (Lloyd V. Allen, 2009).

II. 6.3 Karbomer



Gambar 7. Struktur karbomer (Loyd V. Allen, 2009)

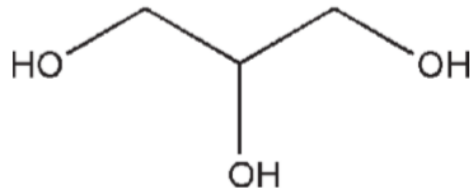
Karbomer adalah polimer sintetik dengan berat molekul tinggi dari asam akrilat yang berikatan silang dengan alil sukrosa atau eter eter pentaeritritol. Karbomer mengandung antara 52% dan 68% gugus asam karboksilat (COOH) yang dihitung secara kering. Berat molekul karbomer secara teoritis diperkirakan 7×10^5 hingga 4×10^9 . Karbomer dapat digunakan sebagai bahan bioadhesif; agen pelepasan terkontrol; agen pengemulsi; penstabil emulsi; pengubah reologi; zat penstabil; agen suspensi; pengikat tablet. Karbomer digunakan dalam formulasi sediaan cair atau semipadat sebagai pengubah reologi. Formulasi termasuk krim, gel, lotion dan salep untuk digunakan dalam formulasi sediaan *ophthalmic*, dubur, topikal, dan vagina (Raymond C Rowe, 2015).

Karbomer dapat mengembang dalam air, gliserin dan, setelah netralisasi, dalam etanol (95%). Karbomer tidak larut tetapi hanya mengembang, karena mereka adalah microgels *crosslinked* tiga dimensi (Loyd V. Allen, 2009). Karbomer menyebar dalam air untuk membentuk dispersi

koloid asam yang ketika dinetralkan menghasilkan gel yang sangat kental. Serbuk karbomer sebelumnya harus didispersikan ke dalam air yang diaduk dengan kuat dan berhati-hati untuk menghindari pembentukan aglomerat yang tidak dapat diserap, kemudian dinetralkan dengan penambahan basa. Agen yang dapat digunakan untuk menetralkan polimer karbomer meliputi asam amino, kalium hidroksida, natrium bikarbonat, dan amina organik seperti trietanolamina. Selama persiapan gel, larutan harus diaduk perlahan-lahan dengan pengaduk lebar seperti paddle untuk menghindari masuknya gelembung udara. Gel *aqueous* netral lebih kental pada pH 6-11. Viskositas sangat berkurang pada nilai tinggi daripada 3 atau lebih dari 12, atau dengan adanya elektrolit yang kuat (Lloyd V. Allen, 2009). Karbomer adalah bahan higroskopis yang stabil dan dapat dipanaskan pada suhu di bawah 104°C selama 2 jam tanpa mempengaruhi efisiensi penebalannya. Namun, paparan suhu yang berlebihan dapat menyebabkan perubahan warna dan mengurangi stabilitas. Dekomposisi total terjadi dengan pemanasan selama 30 menit pada 260°C. Pada suhu kamar, dispersi karbomer mempertahankan viskositasnya selama penyimpanan untuk periode yang lama (Lloyd V. Allen, 2009).

II.6.4 Gliserin

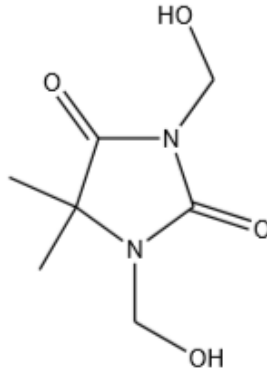
Sinonim: Gliserol



Gambar 8. Struktur gliserin (Loyd V. Allen, 2009)

Gliserin adalah cairan bening, tidak berwarna, tidak berbau, kental, higroskopis, rasanya manis, kira-kira 0,6 kali sukrosa. Gliserin larut dalam air, etanol dan metanol. Gliserin digunakan dalam berbagai formulasi farmasi termasuk sediaan oral, topikal, dan parenteral. Dalam formulasi farmasi dan kosmetik topikal, gliserin digunakan sebagai humektan dan emolien. Gliserin digunakan sebagai asolvent atau cosolvent dalam krim dan emulsi. Gliserin juga digunakan dalam gel berair dan tidak berair. Ini juga digunakan sebagai *plasticizer* dan lapisan film. Gliserin bersifat higroskopis dan tidak rentan terhadap oksidasi oleh atmosfer dalam kondisi penyimpanan biasa, tetapi terurai pada pemanasan dengan evolusi akrolein toksik (Loyd V. Allen, 2009).

II.6.5 DMDM Hidantoin



Gambar 9. Rumus Struktur DMDM Hidantoin (Rowe *et al.*, 2009).

DMDM hidantoin atau 1,3-dihydroxymethyl-5,5-dimethyl hydantoin, 1,3-Bis (Hydroxymethyl)-5,5-Dimethyl-2,4-Imidazolidinedione. Dengan berat molekul 188,19 dengan penampakan berbentuk cair berwarna bening dengan sedikit berbau. Stabil dalam rentang pH yang luas dan kondisi temperatur. DMDM hidantoin merupakan salah satu jenis pengawet yang banyak digunakan dalam produk kosmetik dengan penggunaan konsentrasi hingga 1%. DMDM Hidantoin digunakan sebagai agen antimikroba yang memiliki sifat berspektrum luas, efektif terhadap fungi kapang serta bakteri gram positif dan bakteri gram negatif. (Rowe *et al.*, 2009).