

**PENGEMBANGAN SISTEM PENGHANTARAN INTRAVAGINA  
AMFOTERISIN B DALAM KOMPLEKS INKLUSI BETA  
SIKLODEKSTRIN MELALUI *DISSOLVING MICRONEEDLES***

DEVELOPMENT OF AMPHOTERICIN B INTRAVAGINAL  
DELIVERY SYSTEM IN INCLUSION COMPLEX BETA  
CYCLODEXTRIN THROUGH DISSOLVING MICRONEEDLES

**HABIBURRAHIM B**

**N012221039**



**SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2024**

PENGEMBANGAN SISTEM PENGHANTARAN INTRAVAGINA  
AMFOTERISIN B DALAM KOMPLEKS INKLUSI BETA  
SIKLODEKSTRIN MELALUI *DISSOLVING MICRONEEDLES*

**HABIBURRAHIM BURHANUDDIN**

**N012221039**



**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU FARMASI**

**SEKOLAH PASCASARJANA**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2024**

PENGEMBANGAN SISTEM PENGHANTARAN INTRAVAGINA  
AMFOTERISIN B DALAM KOMPLEKS INKLUSI BETA  
SIKLODEKSTRIN MELALUI *DISSOLVING MICRONEEDLES*

Tesis

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar magister

Program Studi  
Magister Ilmu Farmasi

Disusun dan diajukan oleh

HABIBURRAHIM BURHANUDDIN

N012221039

kepada

SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR

2024

## LEMBAR PENGESAHAN

### PENGEMBANGAN SISTEM PENGHANTARAN INTRAVAGINA AMFOTERISIN B DALAM KOMPLEKS INKLUSI BETA SIKLODEKSTRIN MELALUI *DISSOLVING MICRONEEDLES*

Disusun dan diajukan oleh  
**HABIBURRAHIM BURHANUDDIN**  
**NIM N012221039**

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

Pada tanggal

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama



Prof. apt. Andi Dian Permana., M.Si., Ph.D.

NIP. 19890205 201212 1 003

Pembimbing Pendamping



apt. Muhammad Aswad, M.Si., Ph. D.

NIP. 19800101 200312 1 004

Ketua Program Studi Magister  
Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi

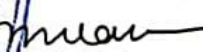


apt. Muhammad Aswad, M.Si., Ph. D.

NIP. 19800101 200312 1 004



Dekan Fakultas Farmasi  
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. rer-nat. apt. Marianti A. Manggau

NIP. 19670319 199203 2 002

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Habiburrahim Burhanuddin

NIM : N012221039

Program studi : Farmasi

Jenjang : S2

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul "pengembangan sistem penghantaran intravaginal amfoterisin b dalam kompleks inklusi beta siklodextrin melalui *dissolving microneedles*" adalah 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 di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa Sebagian atau keseluruhan tesis hasil ini karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Maret 2024

  
Habiburrahim Burhanuddin  
N012221039

## UCAPAN TERIMA KASIH

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh,

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah swt, yang dengan rahmat dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan perjalanan ilmiah ini. Segala puji bagi Allah, tuhan semesta alam, yang telah memberikan petunjuk dan kekuatan dalam setiap langkah penelitian ini. Shalawat dan salam senantiasa tercurahkan kepada baginda Nabiullah Muhammad saw, utusan Allah yang menjadi panutan bagi seluruh umat. Beliau adalah sumber inspirasi yang tak terhingga, membawa cahaya petunjuk dalam setiap aspek kehidupan, termasuk perjuangan ilmiah seperti yang penulis jalani saat ini.

Penyusunan tugas akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam mencapai gelar magister farmasi di fakultas farmasi Universitas Hasanuddin, Makassar. penulis menyadari sepenuhnya bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, mencapai tahap ini akan menjadi tugas yang sulit. Oleh karena itu, pada kesempatan ini, dengan tulus dan penuh rasa syukur, penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada :

1. Bapak Prof. Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Apt. selaku pembimbing utama sekaligus penasihat akademik dan Bapak Muhammad Aswad, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. selaku pembimbing pendamping yang telah meluangkan waktu dan ilmunya dalam memberikan arahan, bimbingan, serta saran selama perjalanan ilmiah ini.
2. Ibu Prof. Dr. Sartini, M.Si., Apt, Ibu Dr. Aliyah, M.Si., Apt., Ibu Rina Agustina, M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt. selaku tim komisi penguji yang telah memberikan masukan dan saran yang sangat membangun penulis dalam menyelesaikan tesis ini.
3. Dekan, Wakil dekan I, Wakil dekan II, Wakil dekan III, serta ketua prodi S2 yang telah memfasilitasi dan memberikan nasihatnya selama ini.
4. Seluruh Bapak/Ibu dosen fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah memberikan ilmunya selama masa studi ini. Tidak lupa penulis mengucapkan terima kasih kepada seluruh staf akademik fakultas farmasi, serta Laboran Laboratorium Fakultas Farmasi Unhas.

5. Orang tua penulis, Ayahanda Prof. Dr.drg. Burhanuddin Dg Pasiga, M.Kes dan Ibunda Ratu Murtijah Burhanuddin, untuk semua doa, serta kasih sayang yang tulus yang telah diberikan yang tidak akan mampu penulis balas. Serta kepada sanak saudara penulis yang turut mendoakan.
6. Istri tercinta, Adinda Andi Amelia Khumaera yang telah menjadi Support System selama penulis menjalani studi ini, Kesabaran, doa dan dukungan tanpa henti, telah menjadi tiang yang kokoh dalam setiap perjuangan penulisan tesis ini.
7. Anak tersayang, Anakda Namiah Farihatunnisyah, yang kehadirannya menjadi sumber kebahagiaan dan motivasi penulis dalam setiap langkah.
8. Keluhuran budi dan keikhlasan rekan-rekan sejawat DDS serta teman-teman seperjuangan juga menjadi bagian tak terpisahkan dalam perjalanan ini.
9. Semua pihak lain yang ikut terlibat dan telah membantu penulis selama proses perjalanan ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, semoga tesis ini dapat memberikan manfaat dan menjadi kontribusi kecil untuk kemajuan ilmu pengetahuan.

Akhir kata, penulis berdoa semoga segala yang telah dilakukan dapat menjadi amal sholeh yang diridhoi Allah swt. Semoga kita senantiasa mendapatkan hidayah-Nya dan berjalan di jalan yang diberkati.

Amin

Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Makassar, Februari 2024

Penyusun

Habiburrahim Burhanuddin

## ABSTRAK

HABIBURRAHIM BURHANUDDIN. **Pengembangan Sistem Penghantaran Intravaginal Amfoterisin B Dalam Kompleks Inklusi Beta Siklodektrin Melalui *Dissolving Microneedles***. (dibimbing oleh Andi Dian Permana dan Muhammad Aswad)

Amfoterisin B (AMB) merupakan salah satu antibiotik yang efektif pada terapi kandidiasis vagina. Walaupun demikian, penggunaan AMB terbatas karena efek samping pada tokisistas ginjal dan kelarutan yang rendah pada air, serta pemberian secara topical tidak begitu efektif karena permeabilitas kulit yang rendah. Pada penelitian ini, kami memformulasi AMB menjadi sistem kompleks inklusi menggunakan  $\beta$ -siklodektrin (BCD) yang berpotensi meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas. Selanjutnya, dilakukan pengembangan sistem penghantaran obat intravaginal dengan formula *Dissolving Microneedle* (DMN) menggunakan polimer polivinil pirolidon (PVP) dan polivinil alcohol (PVA). Tujuan dari penelitian ini untuk membuktikan metode kompleks inklusi dapat meningkatkan kelarutan serta variasi konsentrasi PVP sebagai polimer dalam formula DMN dapat meningkatkan efektivitas terapi AMB. Kompleks inklusi dibuat dengan menggunakan metode penguapan pelarut dengan variasi konsentrasi BCD. Formula optimal kompleks inklusi (F4) mampu meningkatkan kelarutan AMB sebesar 23,73 mg/mL; formula ini selanjutnya diformulasikan ke dalam sistem DMN. Hasil evaluasi DMN menunjukkan bahwa DMN memiliki kekuatan mekanik dan kemampuan penetrasi yang memadai pada lapisan parafilm. Profil hemolisis pada DMN dan kompleks inklusi-AMB tidak menunjukkan adanya lisis dan tokisitas, memberikan bukti bahwa kompleks inklusi dan DMN aman untuk digunakan. Profil vagina kinetik AMB dari DMN lebih tinggi dibandingkan dengan sediaan gel konvensional sebagai kontrol negatif. Studi ini telah membuktikan pengembangan formulasi kompleks inklusi dan formulasi DMN yang berpotensi meningkatkan kelarutan dan retensi AMB melalui aplikasi intravaginal.

Kata kunci: Amfoterisin B, Kompleks Inklusi,  $\beta$ -siklodektrin, dissolving microneedles



## ABSTRACT

HABIBURRAHIM BURHANUDDIN. **Development Of Amphotericin B Intravaginal Delivery System in Inclusion Complex Beta Cyclodextrin Through Dissolving Microneedles** (Supervised by Andi Dian Permana and Muhammad Aswad)

Amphotericin B (AMB) is one of the effective antibiotics for the therapy of vaginal candidiasis. However, the use of AMB is limited due to its renal toxicity and poor solubility in water, and its topical administration is not very effective due to the low skin permeability. In this study, we formulated AMB into an inclusion complex system using  $\beta$ -cyclodextrin (BCD) which has the potential to improve solubility and bioavailability. Furthermore, an intravaginal drug delivery system was developed using a Dissolving Microneedle (DMN) formula with polyvinylpyrrolidone (PVP) and polyvinyl alcohol (PVA) polymers. The aim of this study was to prove that the inclusion complex method can increase solubility and variation in PVP polymer concentrations as DMN formula components can improve the effectiveness of AMB therapy. The inclusion complexes were prepared using the solvent evaporation method with various concentrations of BCD. The optimal inclusion complex formula (F4) was able to increase the AMB solubility by 23.73 mg/mL; this formula was then formulated into the DMN system. DMN evaluation results showed that the DMN displayed adequate mechanical strength and penetration ability in parafilm layers. Hemolysis profiles of DMN and AMB inclusion complexes did not indicate lysis and toxicity, providing evidence that the inclusion complex and DMN are safe for use. The intravaginal kinetic profile of AMB from DMN was higher than that of conventional gel preparations as the negative control. This study has proven the development of inclusion complex formulations and DMN formulations that have the potential to improve the solubility and retention of AMB through intravaginal application.

Keywords: Amphotericin B, Inclusion complex,  $\beta$ -cyclodextrin, dissolving microneedles

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
PERNYATAAN PENGAJUAN .....	ii
LEMBAR PENGESAHAN .....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS .....	iv
UCAPAN TERIMA KASIH.....	v
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT .....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL .....	xii
DAFTAR GAMBAR .....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiv
DAFTAR SINGKATAN .....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1. 1. Latar Belakang .....	1
1. 2. Rumusan Masalah .....	4
1. 3. Tujuan Penelitian .....	5
1. 4. Manfaat Penelitian .....	5
1. 5. Kerangka Teori.....	6
1. 6. Kerangka Konsep .....	7
BAB II METODE PENELITIAN .....	8
2. 1. Rancangan dan Lokasi Penelitian .....	8
2. 2. Alat dan Bahan.....	8
2. 3. Metode Penelitian .....	8
2. 4. Metode Analisis Amfoterisin B .....	8
a. Pembuatan Cairan Vagina Buatan .....	8
b. Pembuatan Larutan Stok Amfoterisin B .....	9
c. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum .....	9
d. Pembuatan Kurva Baku .....	9
2. 5. Pembuatan Kompleks Inklusi .....	9
2. 6. Evaluasi dan Karakterisasi Kompleks Inklusi .....	10
a. Pengujian Saturation Solubility .....	10
b. Pengujian Phase Solubility .....	10

c. Moleculer Docking.....	11
d. Analisis XRD .....	11
e. Analisis FT-IR.....	11
f. Studi Pelepasan <i>In Vitro</i> .....	11
2. 7. Formulasi dan Evaluasi Dissolving <i>Microneedle</i> .....	12
a. Formulasi Dissolving Microneedle (DMN) .....	12
b. Uji Morfologi .....	13
c. Uji Kekuatan Mekanik dan Kemampuan Penetrasi.....	13
d. Penentuan Densitas.....	13
e. Penentuan <i>LOD</i> dan persentase jumlah kompleks inklusi Amfoterisin b dalam massa kering.....	14
f. Penentuan Volume, Bobot Jarum ( <i>Needle</i> ), dan Bobot Kompleks Inklusi Amfoterisin B.....	14
g. Pengujian <i>Surface pH</i> .....	14
h. Water Vapor Transmission .....	15
i. Moisture absorption ability .....	15
j. Uji Waktu Melarut.....	15
k. Uji Hemolisis <i>In Vitro</i> .....	15
l. Uji kinetik mukosa vagina secara <i>ex-vivo</i> .....	16
2. 8. Pengumpulan Data dan Analisis Data.....	17
BAB III Hasil dan Pembahasan .....	18
3. 1. Formulasi Kompleks Inklusi .....	18
3. 2. Karakteristik Kompleks Inklusi .....	18
3. 3. Uji Saturation Solubility .....	18
3. 4. Uji Phase Solubility .....	19
3. 5. Simulasi Molecular Docking.....	20
3. 6. Uji FTIR .....	21
3. 7. Uji X-ray Diffraction .....	23
3. 8. Uji Pelepasan obat secara <i>In Vitro</i> .....	24
3. 9. Formulasi Dissolving Microneedle.....	25
3. 10. Uji Kekuatan Mekanik dan Kemampuan Penetrasi.....	26
3. 11. Drug Content Recovery .....	27
a. Penentuan Densitas.....	27
b. Penentuan <i>LOD</i> dan Persentase Jumlah Kompleks Inklusi amfoterisin B dalam Massa Kering .....	27
c. Penentuan Volume, Bobot Jarum ( <i>Needle</i> ), dan Bobot Kompleks Inklusi Amfoterisin B.....	28

3. 12. Surface pH .....	29
3. 13. Water Vapor Transmission Rate (WVTR) .....	29
3. 14. Moisture Absorption Ability (MAA).....	30
3. 15. Uji Waktu Melarut.....	31
3. 16. Uji Hemolisis secara <i>In Vitro</i> .....	32
3. 17. Uji Vagina Kinetik secara <i>Ex Vivo</i> .....	33
BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN.....	35
4.1. Kesimpulan .....	35
4.2. Saran.....	35
DAFTAR PUSTAKA.....	36
LAMPIRAN.....	43

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Perbandingan Amfoterisin dan Beta siklodekstrin .....	10
Tabel 2. Rancangan Formula DMN mengandung Kompleks Inklusi AMB .....	13
Tabel 3. Model kinetika yang diterapkan pada profil pelepasan obat in vitro .....	25
Tabel 4. Data densitas, LOD, jumlah Kompleks Inklusi AMB dalam massa kering, bobot needle dan bobot Kompleks Inklusi AMB dalam 100 needle setiap formula DMN Kompleks inklusi AMB .....	27
Tabel 5. Parameter kinetik formulasi DMN dan formula kontrol pada mukosa vagina babi (mean $\pm$ SD, n = 3) .....	33
Tabel 6. Analisis phase solubility (mean $\pm$ SD, n = 3) .....	45
Tabel 7. Analisis saturation solubility (mean $\pm$ SD, n = 3) .....	46
Tabel 8. Uji Kekuatan Mekanik Formula DMN (mean $\pm$ SD, n = 3) .....	47
Tabel 9. Uji Kekuatan Penetrasi di lapisan Parafilm (mean $\pm$ SD, n = 3) .....	47
Tabel 10. Hasil Penentuan Densitas (mean $\pm$ SD, n = 3) .....	48
Tabel 11. Hasil Penentuan LOD dan Jumlah AMB pada Mssa Kering (mean $\pm$ SD, n = 3) .....	49
Tabel 12. Hasil Penentuan Volume dan Bobot jarum (needle) (mean $\pm$ SD, n = 3) .....	50
Tabel 13. Hasil Penentuan Bobot Kompleks Inklusi-AMB (mean $\pm$ SD, n = 3) ....	50
Tabel 14. Hasil Penentuan Jumlah Kompleks INklusi-AMB dalam Jarum (needle) (mean $\pm$ SD, n = 3) .....	51
Tabel 15. Hasil Perhitungan AMB teoritis (mean $\pm$ SD, n = 3) .....	51
Tabel 16. Hasil Perhitungan AMB dalam 100 jarum (needle) (mean $\pm$ SD, n = 3) .....	52
Tabel 17. Hasil Penentuan Drug Content Recovery (mean $\pm$ SD, n = 3) .....	53
Tabel 18. Hasil Uji Persen Hemolisis (mean $\pm$ SD, n = 3) .....	54

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Evaluasi saturation solubility (rata-rata $\pm$ SD, n =3).....	19
Gambar 2. Evaluasi Phase solubility (rata-rata $\pm$ SD, n =3) .....	20
Gambar 3. Model konformasi docking molekul ITZ dengan CD (A) $\alpha$ -CD, (B) $\beta$ - CD, dan (C) $\gamma$ -CD.....	21
Gambar 4. Spektrum FT-IR (1) Kompleks Inklusi, (2) Campuran fisik, (3) $\beta$ -CD, dan (4) AMB murni .....	22
Gambar 5. Difraktogram sinar-x (1) Kompleks Inklusi, (2) Campuran fisik, (3) $\beta$ - CD, dan (4) AMB murni.....	23
Gambar 6. Pelepasan obat AMB secara in vitro (rata-rata $\pm$ SD, n = 3) .....	24
Gambar 7. (A) Gambar Mikroskopik DMN-KI-AMB, (B) Gambar Makroskopik DMN-KI-AMB.....	25
Gambar 8. (A) Persentase Penurunan Tinggi Jarum, (B) Jumlah Lubang tiap Lapisan Parafilm .....	26
Gambar 9. Persentasi Drug Content Recovery setiap Formula .....	28
Gambar 10. Evaluasi Surface pH .....	29
Gambar 11. Evaluasi Water Vapor Transmission Rate (WVTR) .....	30
Gambar 12. Evaluasi moisture absorption ability (1) RH 33% dan (2) RH 69%, (means $\pm$ SD, n = 3).....	31
Gambar 13. Evaluasi Waktu Melarut DMN (F1-F5) .....	32
Gambar 14. Evaluasi Hemolisis Formula DMN (F1-F5) dan Kompleks Inklusi- AMB.....	33
Gambar 15. Evaluasi Vagina Kinetik ex vivo pada Mukosa Vagina Babi (Rata- rata $\pm$ SD, n = 3).....	34

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema kerja Penelitian .....	43
Lampiran 2. Linearitas Kurva Standar Pengukuran AMB .....	44
Lampiran 3. Analisis <i>phase solubility</i> .....	45
Lampiran 4. Analisis <i>saturation solubility</i> .....	46
Lampiran 5. Uji Kekuatan Mekanik Formula DMN .....	47
Lampiran 6. Uji Drug Content Recovery.....	48
Lampiran 7. Hasil Uji Hemolisis .....	54
Lampiran 8. Data Statistik.....	55

## DAFTAR SINGKATAN

Lambang/singkatan	Arti dan keterangan
AMB	Amfoterisin B
KV	Kandidiasis Vagina
KKV	Kandidiasis Vulvovaginal
CD	Siklodekstrin
$\alpha$ -CD	$\alpha$ - Siklodekstrin
$\beta$ -CD	$\beta$ - Siklodekstrin
$\gamma$ -CD	$\gamma$ - Siklodekstrin
PVA	Polivinil Alkohol
PVP	Polivinil Piroidon
DMSO	<i>Dimetil Sulfoksida</i>
BCS	<i>Biopharmaceutical Classification System</i>
XRD	<i>Powder X-Ray Diffraction</i>
FTIR	<i>Forier-Transform Infrared Spectroscopy</i>
LOD	<i>Loss on Drying</i>
MN	<i>Microneedle</i>
DMN	<i>Dissolving Microneedle</i>
DMN-KI-AMB	<i>Dissolving Microneedle-Kompleks Inklusi-Amfoterisin B</i>
DMP	<i>Dissolving Microneedle Patches</i>
$K_s$	<i>Stability constant</i>
CE	<i>Complexation efficiency</i>
PM	<i>Physical Mixture</i>
KI	<i>Kompleks Inklusi</i>
MAA	<i>Moisture Absorption Ability</i>
WVTR	<i>Water Vapor Transmission Rate</i>
ANOVA	<i>Analysis of Variance</i>
KOH	<i>Kalium Hidroksida</i>
NaCl	<i>Natrium Clorida</i>
Ca(OH) <sub>2</sub>	<i>Kalsium Hidroksida</i>
HCl	<i>Asam Klorida</i>
pH	<i>Potential Hydrogen</i>



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1. 1. Latar Belakang

Kandidiasis vagina (KV) atau sering disebut kandidiasis vulvovaginal (KVV) merupakan salah satu infeksi mukosa atau vulva vagina dikarenakan pertumbuhan jamur *Candida sp.* yang tidak terkendali terutama spesies *Candida albicans*. Kandidiasis vagina didertia sekitar 2/3 dari wanita setidaknya sekali seumur hidup mereka, dan hampir setengah dari mereka mengalami kejadian berulang (Sobel 2016; Yano *et al.* 2019) dan memberikan rasa sakit dan ketidaknyamanan, seperti iritasi, eritema dan diuria (Dorgan, Denning, and McMullan 2015; Fischer 2012). Kandidiasis vagina merupakan infeksi mukosa terbanyak kedua yang secara umum menyerang wanita dengan kelompok usia antara 21-30 tahun (Johal *et al.* 2016). KV sering terjadi di Indonesia yang merupakan negara beriklim tropis, memiliki suhu udara dan kelembapan tinggi yang menjadi salah satu faktor resiko pertumbuhan jamur (Arfiputri *et al.* 2018). Langkah penting terjadinya infeksi jamur adalah dengan adesi candida ke sel epitel vagina. Lalu, candida menginduksi endositosis dan berubah menjadi bentuk hifa selama atau setelah penetrasi. Pada akhirnya, akan menginvasi vagina epitellium, menginduksi sel apoptosis dan nekrosis. Gejala KV, yaitu nyeri, gatal, iritasi dan keputihan (Melo *et al.* 2020).

Terapi antifungi yang diberikan saat ini yakni pemberian obat golongan azole, antibiotik poliena, antimetabolit dan penghambatan mikrotubula. Antibiotik golongan poliena yaitu amfoterisin b (AMB) merupakan salah satu terapi yang paling pertama dan salah satu agen infeksi fungi yang efektif (Peng *et al.* 2021). AMB merupakan pilihan obat yang tepat karena aktivitas antibiotik spektrum luas dan jarang ditemukan insiden pada resistensi klinik, dimana memberikan keuntungan dibanding terapi obat lainnya (Fernández-García *et al.* 2017). Amb terbukti efektif melawan *Candida albicans* serta jamur berfilamen (Y. T. Kim *et al.* 2010; Roy *et al.* 2019).

AMB telah menjadi "Gold-Standard" pada terapi antifungi sejak dikomersialisasikan tahun 1950an, untuk pemberian infeksi fungi sistemik dengan dosis 0,5-1,5 mg/kg obat diberikan secara intravena selama 4-6 jam (Fairuz, Nair,

and Billa 2022; Fernández-García *et al.* 2017). Pemberian AMB secara oral dengan dosis 40 mg pada tikus menunjukkan daya tahan hidup sekitar 90-100% pada infeksi *Candida albicans*. Namun, ketika diuji cobakan pada manusia, menunjukkan hasil yang mengecewakan (Fairuz, Nair, and Billa 2022). Pemberian oral kemungkinan akan menginduksi efek samping sistemik, dan penghantaran topikal tidak menginduksi retensi obat pada vagina (Calvo *et al.* 2019). Penelitian Melo *et al.* mengkombinasi Amfoterisin B dengan Eudragit RL100 dalam bentuk nanopartikel asam hialuronik menghambat pertumbuhan *Candida albicans* pada vagina tikus yang diinduksi kandidiasis vagina, sejak 24 jam pemberian, menekan pertumbuhan fungi sebesar 100% (Melo *et al.* 2020)

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. Penggunaan AmB terbatas dikarenakan rendahnya kelarutan dalam air (Juster-Reicher *et al.* 2000) serta pemberian secara topikal tidak begitu efektif karena permeabilitas kulit yang rendah.

Rendahnya kelarutan AmB merupakan salah satu keterbatasan pada pengembangan formula baru. Untuk meningkatkan kelarutan dari AmB yang rendah, pendekatan yang berbeda telah diterapkan, seperti pelarutan dengan polisorbate 80 (Mobasher *et al.* 2016) atau interaksi dengan molekul hidrofilik. Beberapa molekul hidrofilik yang telah dikombinasikan dengan AmB seperti polietilen glikol, kitosan atau siklodekstrin (López-Castillo *et al.* 2018).

Saat ini telah banyak metode yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan suatu bahan obat yang memiliki kelarutan yang rendah dalam air (hidrofobik), salah satunya dengan menggunakan kompleks inklusi (Saokham *et al.* 2018). Kompleks inklusi merupakan metode yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan serta bioavailabilitas dari suatu bahan obat, dengan cara membungkus suatu senyawa yang diinklusi ke dalam suatu struktur rongga yang

terdapat pada senyawa penginklusi yang bersifat hidrofobik (Dardeer 2014) salah satu bahan pengkompleks ialah siklodekstrin.

Siklodekstrin memiliki struktur cincin dan kemampuan untuk melingkupi molekul obat ke dalam rongga siklodekstrin. Hal ini dapat memodifikasi sifat fisika kimia suatu molekul (misal : stabilitas, kelarutan dan bioavaibilitas) (Duchene 2011). Siklodekstrin banyak diaplikasikan sebagai bahan tambahan dalam formulasi suatu sediaan farmasi. Pengaplikasian yang paling umum adalah peningkatan kelarutan dan bioavaibilitas obat yang sukar larut dalam air melalui kompleksasi (Haimhoffer *et al.* 2019). Kelarutan siklodekstrin pilihan yang tepat untuk obat-obat penghantaran antifungi. Studi yang dilakukan Carmen lopez, dkk menunjukkan 45-60% aktivitas meningkat dibandingkan formula yang tidak menggunakan gamma siklodekstrin. Hal ini menunjukkan, penggunaan gamma siklodekstrin dapat meningkatkan kelarutan, permeabilitas, dan aktifitas antifungi Amfoterisin B pada formula topikal semisolid (López-Castillo *et al.* 2018).

Salah satu yang mempengaruhi efek terapi obat adalah konsentrasi pada target terapi. Namun, konsentrasi AmB yang terhantarkan pada vagina melalui rute pemberian secara oral sangat rendah, sehingga diperlukan sistem penghantaran baru untuk AmB. Sistem penghantaran obat baru ialah Microneedle. Microneedle untuk sistem penghantaran obat telah banyak digunakan untuk mendeteksi dan mengobati berbagai penyakit (Rawson *et al.* 2018). Microneedle telah banyak digunakan untuk pelepasan terkontrol antibiotik pada kulit dan jaringan halus yang terinfeksi (Jamaledin *et al.* 2020).

Selama lebih dari satu dekade, pengaplikasian antibiotik *microneedle* telah banyak berkembang, termasuk pada penghantaran antibacterial metal dan metal oksida nanopartikel terhadap bakteri drug-resistant (Sabri *et al.* 2019). Antimikroba MN dapat menjadi platform generasi berikutnya untuk pengelolaan infeksi kulit dan jaringan lunak yang disebabkan oleh mikroorganisme yang resisten terhadap berbagai obat (Chin *et al.* 2018; Kamaruzzaman *et al.* 2019)

*Microneedle* diharapkan mampu mempertahankan terapi AmB lebih lama dalam jaringan vagina, serta mampu menginduksi penetrasi sel epitel vaginal untuk menghilangkan fungi secara mandalam. Salah satu jenis dari MN ialah *Dissolving Microneedle patches* (DMP), yang larut sepenuhnya dikulit dan dengan

melepaskan obat atau vaksin yang dimasukkan kedalam matriks *microneedle* (Hong *et al.* 2014).

Dalam formulasi DMP, jenis dan konsentrasi polimer memiliki peran yang penting hal ini dikarenakan polimer yang baik seharusnya tidak menimbulkan respon imun di dalam tubuh serta dapat disesuaikan untuk bekerja pada kekuatan dan fungsi yang berbeda (Al-japairai *et al.* 2020). Polyvinyl alkohol (PVA) merupakan polimer yang banyak digunakan bersama polimer yang bersifat hidrofilik seperti polivinil pirolidon (PVP) untuk meningkatkan sifat mekanik dari DMN (Gaaz 2015). Penelitian oleh (Lilleby Helberg *et al.* 2020) melaporkan bahwa kombinasi PVA dan PVP akan meningkatkan kapasistas matriks dalam menahan air. Namun, PVP memiliki kekurangan jika diberikan secara berlebihan dapat menyebabkan campuran menjadi tidak homogen. Sedangkan PVA, apabila digunakan dalam konsentrasi yang tinggi maka preparasi akan menjadi keras akibat adanya ikatan polar yang berasal dari polimer hidrofilik sehingga akan memperkuat ikatan antara polimer dengan bahan lainnya dan dalam konsentrasi yang terlalu rendah dapat menjadi lentur (Astuti and Khotimah 2021). Penelitian oleh Wang *et al.* (2016) melaporkan bahwa konsentrasi 10-30% dari PVA dapat mengontrol distribusi obat dengan akurat (Wang *et al.* 2016).

Dalam penelitian ini mengeksplorasi potensi dari DMN dalam menghantarkan AmB secara intravaginal untuk memaksimalkan efek terapi dari anti fungi dengan meminimalkan efek samping pada pengobatan KVV. Berbagai varian DMN AmB terkompleksasi  $\beta$ -siklodekstrin dengan diformulasikan dan dikarakterisasi kandungan obat, kemampuan penyisipan obat, potensi pengiriman intravaginal *ex vivo*.

## **1. 2. Rumusan Masalah**

1. Bagaimana formulasi kompleks inklusi dengan variasi  $\beta$ -siklodekstrin terhadap Amfoterisin B dengan karakteristik yang baik?
2. Bagaimana memformulasi sediaan *dissolving microneedle* dengan variasi PVP yang mengandung amfoterisin B kompleksasi  $\beta$ -siklodekstrin dengan karakteristik yang baik?

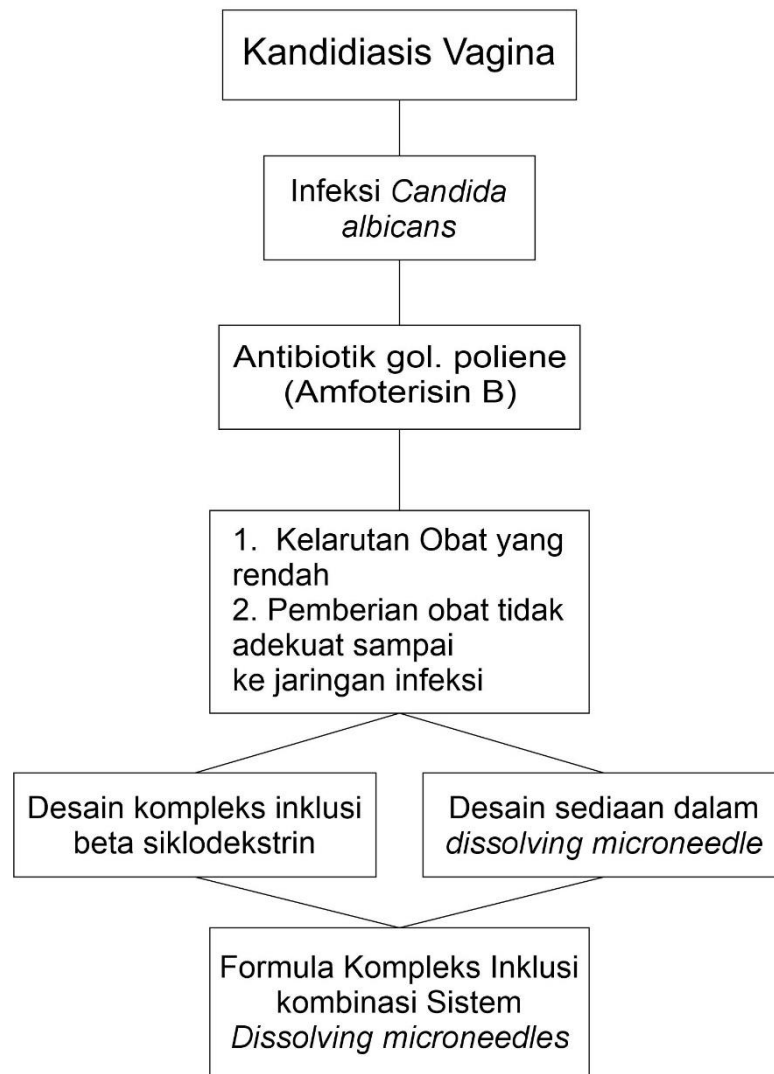
### **1. 3. Tujuan Penelitian**

1. Menetapkan formula optimal kompleks inklusi amfoterisin b dengan pembawa  $\beta$ -siklodekstrin
2. Mendapatkan formulasi terbaik dari variasi polimer PVP pada sistem *dissolving microneedle* dengan karakteristik yang baik.

### **1. 4. Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan menjadi landasan dalam pengembangan ilmu pengetahuan dibidang Kesehatan, khususnya dalam pengobatan infeksi jaringan intravaginal yang lebih efektif dan efisien

## 1. 5. Kerangka Teori



### 1. 6. Kerangka Konsep

