

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI GEL TERMOSENSITIF DARI
NANOEMULSI *AMPHOTERICIN B* MENGGUNAKAN VARIASI
KONSENTRASI PLURONIC® F127 DAN F68**



**ANDINY FITRIANI HUKMAN SURIANI
N011201121**



Optimization Software:
www.balesio.com

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI GEL TERMOSENSITIF DARI
NANOEMULSI *AMPHOTERICIN B* MENGGUNAKAN VARIASI
KONSENTRASI PLURONIC® F127 DAN F68**

ANDINY FITRIANI HUKMAN SURIANI

N011201121



Optimization Software:
www.balesio.com

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI GEL TERMOSENSITIF DARI
NANOEMULSI *AMPHOTERICIN B* MENGGUNAKAN VARIASI
KONSENTRASI PLURONIC® F127 DAN F68**

**ANDINY FITRIANI HUKMAN SURIANI
N011201121**

Skripsi

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana

Program Studi Farmasi

pada



**PROGRAM STUDI FARMASI
DEPARTEMEN FARMASI SAINS DAN TEKNOLOGI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

SKRIPSI

FORMULASI DAN KARAKTERISASI GEL TERMOSENSITIF DARI
NANOEMULSI AMPHOTERICIN B MENGGUNAKAN VARIASI
KONSENTRASI PLURONIC® F127 DAN F68

ANDINY FITRIANI HUKMAN SURIANI

N011201121

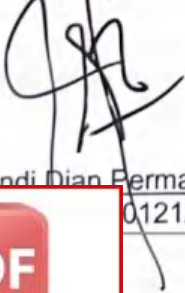
Skripsi,

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Sarjana Farmasi pada 28 Februari
2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan
pada

Program Studi Farmasi
Departemen Farmasi Sains dan Teknologi
Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin
Makassar

Mengesahkan:

Pembimbing tugas akhir,



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

01212 1 002

Mengetahui:

Ketua Departemen Farmasi
Sains dan Teknologi,



Dr. Herline Rante, M.Si., Apt.

NIP. 19771125 200212 2 003



PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, skripsi berjudul "Formulasi dan Karakterisasi Gel Termosensitif dari Nanoemulsi *Amphotericin B* Menggunakan Variasi Konsentrasi Pluronic® F127 dan F68" adalah benar karya saya dengan arahan dari pembimbing Prof. Andi Dian Permana, M.Si., Ph.D., Apt. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka skripsi ini. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa skripsi ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 16-01-2024



ANDINY FITRIANI HUKMAN SURIANI
NIM N011201121



Optimization Software:
www.balesio.com

UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji syukur senantiasa dipanjatkan kepada Allah SWT. Tuhan Yang Maha Esa pemilik segenap alam yang telah memberikan rahmat serta hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Formulasi dan Karakterisasi Gel Termosensitif dari Nanoemulsi *Amphotericin B* Menggunakan Variasi Konsentrasi Pluronic® F127 dan F68”. Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin. Selain itu, skripsi ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi penulis sendiri, para pembaca, dan peneliti lainnya untuk menambah pengetahuan di bidang ilmu farmasi.

Dalam penulisan skripsi ini, banyak hambatan yang penulis hadapi, namun berkat bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, penulisan skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik. Oleh karena itu, pada kesempatan ini, tanpa mengurangi rasa syukur penulis kepada Allah SWT., secara khusus penulis sampaikan rasa hormat dan terima kasih yang mendalam kepada bapak Prof. Andi Dian Permana, M.Si., Ph.D., Apt. selaku pembimbing dalam penulisan skripsi ini yang telah banyak meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran dalam membimbing skripsi ini. Penulis juga menyampaikan terima kasih kepada Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi atas dukungan dalam bentuk pendanaan riset pada Program Kreativitas Mahasiswa 2023. Lalu, penulis juga menyampaikan terima kasih kepada Prof. Dr. rer. nat. Marianti Manggau, Apt. Kemudian, penulis ingin menyampaikan terima kasih yang tak terhingga dengan tulus ikhlas kepada orang tua tercinta Drs. Hukman dan Suriani, yang telah membesarkan dan mendidik penulis dengan penuh kesabaran, kasih sayang dan perhatian, dengan diiringi doa, restu dan dorongan yang tiada henti, beserta seluruh saudara penulis, Erwin Saputra Hukman Suriani, S.T., Ade Wijaya Hukman Suriani, S.T., dan Anita Ainun Pratiwi Hukman Suriani, S.E. yang telah dengan sabar mendukung dan mendoakan selama masa studi penulis. Dengan segala kerendahan hati, penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada Prof. Dr. Sartini, M.Si., Apt. dan Dr. Aliyah, MS., Apt. selaku penguji yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan masukan, arahan, kritik, dan saran demi perbaikan skripsi penulis.

Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih kepada saudari Nur Adisty, Aprilia Paramitha Dwi Putri, Nur Annisa Safirah, dan Iis Nurul Rahmadhani selaku sahabat penulis yang selalu setia membantu dengan sabar, ikhlas, dan tulus, selalu berbagi beban, saling memotivasi, dan dapat diandalkan dalam situasi apapun selama perkuliahan dan penyusunan skripsi ini. Saudara M. Nur Ihsan dan saudari Ashiilah Nurul Aiman, Andi Rifka Rahmayanti, Rifda Amalia, Fakhirah Rahmah Ruslan, dan



ani yang selalu memberikan motivasi dan semangat dari dahulu
udari Elsa Mualim, Raudiyah Magfirah Dahlan, Triaugust Aquino
dya Ricardo Siagian yang sudah membantu penulis dalam
n, saling memotivasi satu sama lain, dan tulus memberikan
an kepada penulis. Seluruh Bapak/Ibu dosen Fakultas Farmasi
din yang telah memberikan ilmunya dan membimbing penulis
\$1 juga seluruh staf akademik dan segala fasilitas dan pelayanan

yang telah diberikan kepada penulis selama menempuh studi sehingga menyelesaikan penelitian ini. Semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian skripsi ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis juga menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari yang diharapkan, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Namun demikian, dengan segala keterbatasan yang ada, penulis berharap agar skripsi ini dapat bermanfaat dan menjadi dasar bagi penelitian-penelitian selanjutnya. Pada akhirnya, penulis hanya dapat berdoa semoga Tuhan Yang Maha Kuasa dapat memberikan imbalan yang setimpal kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian skripsi ini.

Penulis,

Andiny Fitriani Hukman Suriani



ABSTRAK

ANDINY FITRIANI HUKMAN SURIANI. **Formulasi dan Karakterisasi Gel Termosensitif dari Nanoemulsi *Amphotericin B* Menggunakan Variasi Konsentrasi Pluronic® F127 dan F68** (dibimbing oleh Andi Dian Permana).

Latar belakang. *Amphotericin B* (AmB) merupakan obat lini pertama dalam terapi MK yang diberikan melalui injeksi. Namun, pemberian melalui rute ini memiliki banyak efek sistemik dan memiliki bioavailabilitas yang rendah pada otak karena tidak dapat melewati *blood-brain barrier* (BBB). Untuk meningkatkan pengirimannya ke target, dikembangkan nanoemulsi (NE) yang terinkorporasi dalam gel termosensitif (TG) melalui rute penghantaran *nose-to-brain*. **Tujuan.** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui formula optimal, pengaruh variasi konsentrasi Pluronic® F127 dan Pluronic® F68 terhadap karakteristik fisika-kimia, serta mengetahui profil permeasi dan retensi secara *ex vivo* sediaan nanoemulsi-gel termosensitif-*amphotericin B* (NE-TG-AmB). **Metode.** NE-TG-AmB diformulasikan dengan enam perbandingan NE: Pluronic® F127: Pluronic® F68: Natrium Alginat (%b/b) yaitu 20:20:0:0 (NE-TG-AmB 1), 20:15:5:0 (NE-TG-AmB 2), 20:10:10:0 (NE-TG-AmB 3), 20:15:5:0,25 (NE-TG-AmB 4), 20:15:5:0,5 (NE-TG-AmB 5), dan 20:15:5:1 (NE-TG-AmB 6). NE-TG-AmB kemudian dievaluasi berdasarkan organoleptis, pH, viskositas, kekuatan mukoadhesif, mukoadhesif dalam simulasi pernapasan, suhu gelasi, serta profil permeasi dan retensi secara *ex vivo*. **Hasil.** Hasil penelitian menunjukkan NE-TG-AmB 5 merupakan formula optimal dan konsentrasi Pluronic® mempengaruhi suhu gelasi, pH, dan viskositas NE-TG-AmB. Pada uji *ex vivo*, NE-TG-AmB mampu menembus mukosa hidung dengan konsentrasi $167,88 \pm 14,94 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ selama 24 jam. **Kesimpulan.** Semakin rendah konsentrasi Pluronic® F127 dan semakin tinggi konsentrasi Pluronic® F68 maka semakin meningkat suhu gelasi serta semakin rendah viskositas yang dihasilkan.

Kata Kunci: *amphotericin B*; nanoemulsi; gel termosensitif; Pluronic® F127; Pluronic® F68



ABSTRACT

ANDINY FITRIANI HUKMAN SURIANI. **Formulation and Characterization of Thermosensitive Gel From Amphotericin B Nanoemulsion Using Variation Concentrations of Pluronic® F127 and F68** (supervised by Andi Dian Permana).

Background. Amphotericin B (AmB) is the first-line drug in CM therapy given through injection. However, this administration route has many systemic effects and low bioavailability in the brain because it cannot cross the blood-brain barrier (BBB). To improve its delivery to the target, a nanoemulsion (NE) incorporated in thermosensitive gel (TG) via the nose-to-brain delivery route was developed. **Aim.** This research aims to determine the optimal formula, the effect of varying concentrations of the Pluronic® F127 and Pluronic® F68 on the physicochemical characteristics, and *ex vivo* permeation and retention profile. **Method.** AmB-NE-TG were formulated with six ratios of NE: Pluronic® F127: Pluronic® F68: Sodium Alginate (%w/w) namely 20:20:0:0 (AmB-NE-TG 1), 20:15:5:0 (AmB-NE-TG 2), 20:10:10:0 (AmB-NE-TG 3), 20:15:5:0.25 (AmB-NE-TG 4), 20:15:5:0.5 (AmB-NE-TG 5), and 20:15:5:1 (AmB-NE-TG 6). AmB-NE-TG were then evaluated for organoleptic, pH, viscosity, mucoadhesive strength, mucoadhesive in respiratory simulation, gelation temperature, and *ex vivo* permeation and retention. **Results.** AmB-NE-TG 5 was the optimal formula and the concentration of Pluronic® influenced the gelation temperature, pH and viscosity. In the *ex vivo* test, AmB-NE-TG 5 could penetrate the nasal mucosa with a drug concentration of $167.88 \pm 14.94 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ for 24 hours. **Conclusion.** The lower the concentration of Pluronic® F127 and the higher the concentration of Pluronic® F68, the higher gelation temperature and the lower the resulting viscosity.

Keywords: *amphotericin B*, nanoemulsion, thermosensitive gel, Pluronic® F127, Pluronic® F68



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI	iv
UCAPAN TERIMA KASIH	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Tujuan dan Manfaat	2
BAB II. METODE PENELITIAN	3
2.1 Tempat dan Waktu	3
2.2 Bahan dan Alat	3
2.3 Metode Penelitian	3
2.3.1 Formulasi Nanoemulsi-Gel Termosensitif- <i>Amphotericin B</i> (NE-TG-AmB) ..	3
2.3.2 Karakterisasi NE-TG-AmB	3
2.3.2.1 Uji Organoleptis	3
2.3.2.2 Uji pH	3
2.3.2.3 Uji Viskositas	4
2.3.2.4 Uji Kekuatan Mukoadhesif	4
2.3.2.5 Uji Mukoadhesif dalam Simulasi Pernapasan	5
2.3.2.6 Uji Suhu Gelasi	5
2.3.3 Analisis Kadar AmB pada NE-TG-AmB	5
2.3.3.1 Pembuatan Larutan Stok AmB	5
2.3.3.2 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum AmB dalam PBS + SLS 2% ..	5
2.3.3.3 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum AmB dalam Mukosa Hidung Babi	5
2.3.3.4 Pembuatan Kurva Baku AmB dalam PBS + SLS 2%	6
2.3.3.5 Pembuatan Kurva Baku AmB dalam Mukosa Hidung Babi	6
2.3.4 Uji Permeasi dan Retensi secara <i>Ex Vivo</i>	6
2.3.5 Analisis Data, Pembahasan, dan Penarikan Kesimpulan	7
BAB III. HASIL DAN PEMBAHASAN	8
3.1 Hasil	8
3.1.1 Formulasi Nanoemulsi-Gel Termosensitif- <i>Amphotericin B</i> (NE-TG-AmB) ..	8
3.1.2 Karakterisasi NE-TG-AmB	8
3.1.2.1 Uji Organoleptis	8
3.1.2.2 Uji pH	8
3.1.2.3 Uji Viskositas	8
3.1.2.4 Uji Kekuatan Mukoadhesif	9
3.1.2.5 Uji Mukoadhesif dalam Simulasi Pernapasan	10
3.1.2.6 Uji Suhu Gelasi	10
3.1.2.7 Uji Permeasi dan Retensi secara <i>Ex Vivo</i>	11
3.1.2.8 Analisis Data	11
3.1.2.9 Pembahasan	11
3.1.2.10 Penarikan Kesimpulan	11



3.2	Pembahasan	12
3.2.1	Formulasi Nanoemulsi-Gel Termosensitif- <i>Amphotericin B</i> (NE-TG-AmB) ..	12
3.2.2	Karakterisasi NE-TG-AmB	12
3.2.2.1	Uji Organoleptis	12
3.2.2.2	Uji pH	12
3.2.2.3	Uji Viskositas.....	12
3.2.2.4	Uji Kekuatan Mukoadhesif	12
3.2.2.5	Uji Mukoadhesif dalam Simulasi Pernapasan	13
3.2.2.6	Uji Suhu Gelasi	14
3.3	Uji Permeasi dan Retensi secara <i>Ex Vivo</i>	14
3.3.3.1	Uji Permeasi.....	14
3.3.3.2	Uji Retensi.....	15
BAB IV. KESIMPULAN		16
DAFTAR PUSTAKA		17
LAMPIRAN		20



DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
1. Komposisi Formula NE-TG-AmB.....	3



DAFTAR GAMBAR

Nomor urut	Halaman
1. Skema Uji Kekuatan Mukoadhesif (dibuat menggunakan <i>website Biorender.com</i>).....	4
2. Skema Uji Mukoadhesif dalam Simulasi Pernapasan (dibuat menggunakan <i>website Biorender.com</i>).....	5
3. Skema Uji Permeasi dan Retensi secara <i>Ex Vivo</i> (dibuat menggunakan <i>website Biorender.com</i>).....	6
4. Sediaan NE-TG-AmB	8
5. Diagram Uji pH (rata-rata \pm SD, $n = 3$)	9
6. Diagram Uji Viskositas (rata-rata \pm SD, $n = 3$).....	9
7. Diagram Uji Kekuatan Mukodhesif (rata-rata \pm SD, $n = 3$)	10
8. Diagram Uji Mukoadhesif dalam Simulasi Pernapasan (rata-rata \pm SD, $n = 3$)..	10
9. Diagram Uji Suhu Gelasi (rata-rata \pm SD, $n = 3$)	11
10. Profil Permeasi NE-TG-AmB dan TG-AmB (rata-rata \pm SD, $n = 3$)	11
11. Profil Retensi NE-TG-AmB dan TG-AmB (rata-rata \pm SD, $n = 3$)	12
12. Penimbangan Pluronic [®]	59
13. Orientasi Pluronic [®]	59
14. Uji Kekuatan Mukoadhesif.....	59
15. Pengukuran Spektrofotometer UV-Vis Hasil Uji Mukoadhesif dalam Simulasi Pernapasan	59
16. Uji pH	59
17. Bubur Jaringan Mukosa Hidung Babi	59
18. Uji Permeasi dan Retensi secara <i>Ex Vivo</i>	60



DAFTAR LAMPIRAN

Nomor urut	Halaman
1. Skema Kerja Penelitian	20
2. Komposisi Formula Nanoemulsi- <i>Amphotericin B</i>	21
3. Kurva Baku <i>Amphotericin B</i> dalam PBS + SLS 2% dan Mukosa Hidung Babi... ..	21
4. Perhitungan Data Uji Kekuatan Mukoadhesif	21
5. Perhitungan Data Uji Permeasi secara <i>Ex Vivo</i>	22
6. Perhitungan Data Uji Retensi secara <i>Ex Vivo</i>	22
7. Hasil Uji pH.....	23
8. Hasil Uji Viskositas	23
9. Hasil Uji Kekuatan Mukoadhesif	24
10. Hasil Uji Mukoadhesif dalam Simulasi Pernapasan	25
11. Hasil Uji Suhu Gelasi.....	25
12. Hasil Uji Permeasi secara <i>Ex Vivo</i>	26
13. Hasil Uji Retensi secara <i>Ex Vivo</i>	30
14. Analisis Statistik Uji pH.....	34
15. Analisis Statistik Uji Viskositas	37
16. Analisis Statistik Uji Kekuatan Mukoadhesif	40
17. Analisis Statistik Uji Mukoadhesif dalam Simulasi Pernapasan.....	43
18. Analisis Statistik Uji Suhu Gelasi.....	46
19. Analisis Statistik Uji Retensi secara <i>Ex Vivo</i>	49
20. Hasil Uji Kinetika Model Pelepasan Obat secara <i>Ex Vivo</i> menggunakan <i>add-ins</i> Microsoft Excel (DDsolver).....	50
21. Dokumentasi	52



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Human Immunodeficiency Virus (HIV) merupakan virus yang menyerang sel CD4+ sehingga melemahkan imunitas tubuh terhadap infeksi oportunistik seperti tuberkulosis, infeksi jamur, infeksi bakteri, dan kanker (WHO, 2022). HIV menyerang sekitar 37,9 juta orang secara global dan terdapat 640.443 orang Indonesia yang terjangkit penyakit tersebut. Sedangkan, kasus kematian akibat HIV/AIDS di dunia pada tahun 2020 mencapai 580.000, dan 19% di antaranya disebabkan oleh meningitis kriptokokus (MK) (UNAIDS, 2020). *National Library of Medicine* (NLM) melaporkan bahwa sekitar 85% penderita MK juga merupakan penderita HIV (Ruschel & Thapa, 2023). Diperkirakan MK mempengaruhi hampir 223.100 orang setiap tahunnya dan menyebabkan 181.000 kematian (Chen dan Inbaraj, 2019). MK adalah peradangan otak yang disebabkan oleh jamur *Cryptococcus neoformans* dan umumnya muncul pada pasien dengan sistem imun lemah, seperti penderita HIV.

Amphotericin B (AmB) merupakan obat antijamur lini pertama dalam terapi MK yang diberikan secara intravena (Jarvis *et al.*, 2022). AmB bekerja dalam mematikan sel jamur dengan mengikat ergosterol dalam membran sel (Noor & Preuss, 2022). Sediaan intravena AmB memiliki kekurangan salah satunya adalah efek samping sistemik. Penelitian yang dilakukan oleh Jarvis *et al.* (2022) menunjukkan bahwa pemberian AmB secara intravena pada 844 pasien HIV dengan MK memberikan efek toksik yaitu anemia, gangguan ginjal, dan kelainan elektrolit. Selain itu, Lu *et al.* (2019) juga telah melakukan penelitian yang mengembangkan formula nanokristal AmB melalui rute per oral untuk meminimalkan efek toksik dari sediaan intravena AmB. Namun, setelah dilakukan pengujian penetrasi ke otak, AmB tidak terdeteksi di dalam monosit yang menginfiltrasi otak dan memiliki penetrasi yang buruk dalam menembus BBB (Petraitis *et al.*, 2019).

Adapun *rule of five* Lipinski yang dibuat untuk membantu pengembangan obat-obat oral. *Rule of five* Lipinski menyatakan bahwa obat aktif tidak boleh memiliki lebih dari satu pelanggaran yaitu tidak lebih dari 5 donor ikatan hidrogen (H), tidak lebih dari 10 akseptor ikatan H, massa molekul kurang dari 500 Da, dan nilai *log P* tidak lebih dari 5. AmB tidak memenuhi 3 dari 4 aturan Lipinski tersebut. AmB memiliki lebih dari 5 donor ikatan hidrogen, lebih dari 10 akseptor ikatan hidrogen, dan berat molekul lebih dari 500 Da. Oleh karena itu, setelah pemberian oral, AmB tidak mudah diserap secara pasif melalui mukosa gastrointestinal, terbukti dengan rendahnya bioavailabilitas AmB oral sebesar 0,2 – 0,9% (Cuddihy *et al.*, 2019). Oleh karena itu, diperlukan rute pengembangan alternatif lain dari AmB yang lebih optimal dan aman.

Penelitian ini mengembangkan sediaan AmB melalui rute *nose-to-brain* yang salah satu rute tersebut. Pada rongga hidung terdapat saraf trigeminal dan olfaktorius yang merupakan satu-satunya penghubung antara otak dan lingkungan, memungkinkan molekul obat langsung masuk ke otak (Alabsi *et al.*, 2022). Penelitian yang dilakukan oleh Alabsi *et al.* (2021) telah mengembangkan formula AmB dalam sistem nanoliposom untuk meningkatkan sistem penghantaran *nose-to-brain*. Namun, nanoliposom memiliki



kelemahan yaitu tidak stabil karena membran bilayer yang mudah rapuh (Chen dan Inbaraj, 2019). Oleh karena itu, sediaan AmB melalui rute penghantaran *nose-to-brain* perlu dikembangkan agar memberikan terapi yang lebih optimal dan efektif.

Pada penelitian ini, AmB dikembangkan dalam bentuk nanoemulsi (NE) yang terinkorporasi dalam gel termosensitif (TG). NE adalah sistem yang stabil dan dapat meningkatkan permeabilitas AmB serta memberikan pelepasan obat yang berkelanjutan. Namun, NE memiliki sifat cair sehingga tidak dapat menghindari sistem pembersihan hidung. Untuk menghindari sistem pembersihan hidung maka pendekatan efisien yang dilakukan yaitu menggabungkan NE dalam TG. TG adalah gel yang berwujud cair pada suhu ruang dan akan membentuk gel secara spontan pada saat terjadi perubahan temperatur pada suhu tertentu (Bayanati *et al.*, 2021). TG dapat meningkatkan waktu tinggal obat di mukosa hidung sehingga sistem ini sangat efektif sebagai solusi mengatasi defisiensi AmB (Verekar *et al.*, 2020).

Poloxamer dengan sifat amfifilik banyak digunakan dalam formulasi TG. Pluronic[®] F127 merupakan salah satu turunan poloxamer yang paling banyak digunakan karena memiliki toksisitas yang rendah, memberikan pelepasan obat yang diinginkan, dan kompatibel dengan sebagian besar bahan farmasi lainnya. Pluronic[®] F127 jarang digunakan tunggal karena memiliki suhu pembentukan gel yang rendah sehingga diperlukan polimer lainnya yaitu Pluronic[®] F68 untuk memodifikasi dan mengoptimalkan suhu pembentukan gel (Bayanati *et al.*, 2021). Kombinasi kedua polimer tersebut dapat meningkatkan temperatur gelasi dari formulasi (Al Khaetab *et al.*, 2016). Namun, hingga saat ini belum terdapat penelitian yang melaporkan mengenai formula optimal dan pengaruh variasi konsentrasi Pluronic[®] F127 dan Pluronic[®] F68 dalam sediaan NE-TG-AmB. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui formula optimal, pengaruh variasi konsentrasi Pluronic[®] F127 dan Pluronic[®] F68 terhadap karakteristik fisika-kimia, mengetahui profil permeasi dan retensi secara *ex vivo*, serta profil penghantaran secara *in vivo* sediaan NE-TG-AmB.

1.2 Tujuan dan Manfaat

Berdasarkan latar belakang di atas, maka tujuan dan manfaat dari penelitian ini, yakni:

1. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi Pluronic[®] F127-Pluronic[®] F68 terhadap karakteristik fisika-kimia NE-TG-AmB.
2. Mengetahui konsentrasi Pluronic[®] F127-Pluronic[®] F68 yang menghasilkan formula optimal NE-TG-AmB.
3. Mengetahui profil permeasi dan retensi secara *ex vivo* dari NE-TG-AmB yang optimal.

