

**PENGARUH KONSENTRASI PEG 400 TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIK DAN PROFIL PELEPASAN
CABOTEGRAVIR PADA SEDIAAN GEL VAGINAL
MUKOADHESIF BERBASIS CARBOPOL**

**EFFECT OF PEG 400 CONCENTRATION ON
PHYSICAL CHARACTERISTICS AND
CABOTEGRAVIR RELEASE PROFILE FROM
CARBOPOL-BASED MUCOADHESIVE VAGINAL
GEL**

**SULISTIAWATI
N011 18 1006**



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

**PENGARUH KONSENTRASI PEG 400 TERHADAP KARAKTERISTIK
FISIK DAN PROFIL PELEPASAN CABOTEGRAVIR PADA SEDIAAN
GEL VAGINAL MUKOADHESIF BERBASIS CARBOPOL**

**EFFECT OF PEG 400 CONCENTRATION ON PHYSICAL
CHARACTERISTICS AND CABOTEGRAVIR RELEASE PROFILE
FROM CARBOPOL-BASED MUCOADHESIVE VAGINAL GEL**

SKRIPSI

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

SULISTIAWATI

N011 18 1006

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

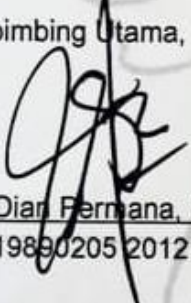
**PENGARUH KONSENTRASI PEG 400 TERHADAP KARAKTERISTIK
FISIK DAN PROFIL PELEPASAN CABOTEGRAVIR PADA SEDIAAN
GEL VAGINAL MUKOADHESIF BERBASIS CARBOPOL**

SULISTIAWATI

N011 18 1006

Disetujui oleh:

Pembimbing Utama,


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

Pembimbing Pendamping,


Sandra Aulia M. S.Si., M. Farm., Apt
NIP. 19880718 201903 2 002

Pada Tanggal, 22 November 2021

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

**PENGARUH KONSENTRASI PEG 400 TERHADAP KARAKTERISTIK
FISIK DAN PROFIL PELEPASAN CABOTEGRAVIR PADA SEDIAAN
GEL VAGINAL MUKOADHESIF BERBASIS CARBOPOL**

**EFFECT OF PEG 400 CONCENTRATION ON PHYSICAL
CHARACTERISTICS AND CABOTEGRAVIR RELEASE PROFILE
FROM CARBOPOL-BASED MUCOADHESIVE VAGINAL GEL**

Disusun dan diajukan oleh:

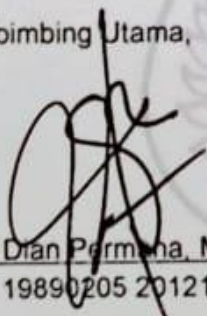
**SULISTIAWATI
N011 18 1006**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam
rangka Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal 18 November 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

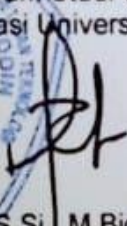
Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,


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


Sandra Aulia M. S.Si., M. Farm., Apt.
NIP. 19880718 201903 2 002


Ptt Ketua Program Studi S1 Farmasi,
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin


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

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini;

Nama : Sulistiawati
Nim : N011 18 1006
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa Skripsi dengan judul "Pengaruh Konsentrasi PEG 400 Terhadap Karakteristik Fisik dan Profil Pelepasan Cabotegravir Pada Sediaan Gel Vaginal Mukoadhesif Berbasis Carbopol" adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari Skripsi karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 22 November 2021

Yang menyatakan,



Sulistiawati

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah Rabiil 'alamiin segala puji bagi Allah *subhanahu wa ta'ala* yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya, berupa kesehatan, kekuatan ilmu yang sempurna dan waktu yang begitu berharga sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini sebagai persyaratan untuk menyelesaikan studi dan memperoleh gelar sarjana di Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini banyak kesulitan yang dihadapi, dalam penyusunan skripsi ini tidak terlepas dukungan dari berbagai pihak. Peneliti banyak menerima bimbingan, petunjuk dan bantuan serta dorongan dari berbagai pihak baik yang bersifat moral maupun material. Rasa syukur, ucapan terima kasih yang sebesar – besarnya dan penghargaan setinggi - tingginya kepada:

1. Bapak Andi Dian Permana S.Si., M.Si., Ph.D., Apt selaku pembimbing utama dan Ibu Sandra Aulia Mardikasari, S.Si., M.Farm., Apt. selaku pembimbing pendamping yang telah meluangkan waktu dan tenaganya untuk memberikan bimbingan, arahan, saran, serta bantuan bagi penulis dalam melaksanakan penelitian dan senantiasa mengingatkan penulis untuk selalu berhati hati dan bekerja secara efisien selama penelitian dan melatih penulis untuk berpikir kritis dan logis dalam menyelesaikan suatu permasalahan.
2. Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA., Apt dan Ibu Yusnita Rifai, S.Si., M.Pharm., Ph.D., Apt. selaku penguji yang telah meluangkan waktunya

dan memberikan masukan dan saran terkait penelitian ini dan dalam proses menyelesaikan skripsi ini.

3. Ibu Yayu Mulsiani Evary, S.Si., M.Pharm.Sci., Apt. selaku pembimbing akademik yang telah membimbing selama proses menyelesaikan studi di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
4. Prof Ryan F. Donnelly dari Queen's University Belfast atas bantuannya dalam memfasilitasi memperoleh Cabotegravir dari ViiV Healthcare.
5. ViiV Healthcare, USA atas pemberian zat aktif (Cabotegravir) yang digunakan dalam penelitian ini sebagai bahan aktif dalam penelitian ini.
6. Seluruh Bapak/ Ibu dosen Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah memberikan ilmunya dan membimbing penulis selama masa studi S1 juga seluruh staf akademik dan segala fasilitas dan pelayanan yang telah diberikan kepada penulis selama menempuh studi sehingga menyelesaikan penelitian ini.
7. Sahabat-sahabat penulis, Nurul Khafifah, Delly Mayari Devara, Nurfarhanah, Jumasna, Julika Fajrika Nur, Muh Al Fiqri, Cindy Kristina Enggi, dan Hansel Tridatmojo Isa untuk setiap dukungan, doa, dan semangat yang diberikan kepada penulis.
8. Rekan-rekan Korps. Asisten Farmasetika yang senantiasa membantu dan memberikan dukungan kepada penulis.
9. Teman-teman UKM Critis FF-UH dan UKM PHD&Co FF-UH untuk setiap dukungan, doa serta semangat yang diberikan kepada penulis.

10. Teman-teman angkatan "GEMF18ROZIL" atas kebersamaan yang kalian berikan selama penulis berada di bangku perkuliahan, melewati suka dan duka dalam perkuliahan dan berjuang untuk meraih mimpi masing masing.
11. Teman-teman *DDS Research Group* 2021, khususnya Cindy Kristina Enggi, Hansel Tridatmojo Isa, Julika Fajrika Nur, Nirmayanti, dan Jessica Theodor Usman yang selalu memberikan ilmu dan bantuan kepada penulis dalam menyusun skripsi.
12. Direktorat Jenderal Pembelajaran dan Kemahasiswaan Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia yang telah mendanai penelitian ini melalui Program Kreativitas Mahasiswa (PKM) 2021.
13. Ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya khususnya kepada orang tua penulis yaitu Bapak Muh. Johan dan Ibu Yulismayanti dan keluarga penulis yang selalu memberikan dukungan, motivasi, kasih sayang, ridhonya serta doa yang tulus yang selalu mengiringi langkah penulis.

Penulis berharap agar skripsi ini dapat memberikan manfaat dalam sumbangsih ilmu pengetahuan khususnya dalam bidang Farmasi dan dapat dijadikan acuan untuk mengembangkan penelitian - penelitian selanjutnya.

Makassar, 22 November 2021



Sulistiawati

ABSTRAK

SULISTIAWATI. *Pengaruh Konsentrasi PEG 400 Terhadap Karakteristik Fisik dan Profil Pelepasan Cabotegravir Pada Sediaan Gel Vaginal Mukoadhesif Berbasis Carbopol* (dibimbing oleh Andi Dian Permana and Sandra Aulia Mardikasari).

Human Immunodeficiency Virus (HIV) merupakan penyakit yang menyerang sistem imun tubuh manusia. Kasus terkonfirmasi menunjukkan wanita memiliki kemungkinan dua kali lipat lebih tinggi dibanding pria terinfeksi HIV karena adanya sel target HIV pada vagina. Cabotegravir (CAB) merupakan golongan obat HIV dengan karakteristik farmakokinetik yang menguntungkan dan risiko interaksi obat yang rendah. Namun, sediaan topikal ketika diaplikasikan melalui intravaginal, kebanyakan memiliki waktu tinggal yang singkat karena adanya pencucian alami dari vagina. Sehingga, untuk mengatasi hal tersebut, CAB diformulasi dalam bentuk sediaan gel mukoadhesif berbasis Carbopol 940 yang dapat meningkatkan waktu tinggal serta mengontrol pelepasan CAB. Kemudian, formulasi ini diharapkan agar CAB tidak hanya terakumulasi pada mukosa vagina, namun dapat pula menembus masuk ke saluran sistemik. Oleh karena itu, pada penelitian ini, digunakan *permeation enhancer* yaitu poly(ethylene) glycol (PEG) 400. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi PEG 400 sebagai *permeation enhancer* terhadap karakteristik fisik dan profil pelepasan CAB berbasis Carbopol 940 pada formulasi gel vagina. Formula ini dibuat dalam lima konsentrasi yang berbeda yaitu tanpa PEG (F1), 2,5% (F2), 5% (F3), 10% (F4), dan 15% (F5). Evaluasi yang dilakukan meliputi uji organoleptis, pH, daya sebar, viskositas, reologi, kekuatan mukoadhesif, dan uji permeasi serta uji retensi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa konsentrasi PEG 400 dapat mempengaruhi karakteristik fisik dan profil pelepasan CAB. Semakin meningkatnya konsentrasi PEG 400, pada uji organoleptis selain gel tampak berwarna putih dan tidak berbau, homogenitas sediaan juga semakin baik. Kemudian, dari uji kekuatan mukoadhesif, uji permeasi, dan uji retensi menunjukkan kekuatan mukoadhesif, permeasi, dan retensi yang baik pula seiring dengan meningkatnya konsentrasi PEG 400 yang digunakan. Berdasarkan analisis statistik, menunjukkan dari uji tersebut F4 dan F5 menunjukkan nilai yang tidak berbeda secara signifikan ($p < 0.05$). Sehingga, pada penelitian ini diperoleh bahwa F4 merupakan formula optimal yang dapat memberikan karakteristik dan profil pelepasan obat yang baik pada konsentrasi rendah dengan CAB yang terpermeasi $0,917 \pm 0,196$ mg dan yang terdeposisi sebesar $0,302 \pm 0,038$ mg.

Kata Kunci: Cabotegravir, Mukoadhesif, PEG 400, Vaginal

ABSTRACT

SULISTIAWATI. *Effect of PEG 400 Concentration on Physical Characteristics and Cabotegravir Release Profile from Carbopol-Based Mucoadhesive Vaginal Gel* (Supervised by Andi Dian Permana and Sandra Aulia Mardikasari).

Human Immunodeficiency Virus (HIV) is a disease that attacks the human immune system. Confirmed cases show that women are twice as likely as men to be infected with HIV, because there are HIV target cells in the vagina. Cabotegravir (CAB) is a class of HIV drugs with favourable pharmacokinetic characteristics and a low risk of drug interactions. However, when applied intravaginally, topical preparations mostly have a short residence time due to the natural washing mechanism of the vagina itself. Thus, to overcome this problem, CAB was formulated in the form of a mucoadhesive gel based on Carbopol 940 which could potentially increase residence time and control the release of the drug. Then, this approach was expected so that CAB could not only accumulate in the vaginal mucosa but also penetrate into the systemic tract. To achieve this, a permeation enhancer was used, namely poly(ethylene) glycol (PEG) 400. This study aimed to determine the effect of variations in the concentration of PEG 400 as a permeation enhancer on the physical characteristics and release profile from Carbopol 940-based CAB in vaginal gel formulations. This formula was prepared in five different concentrations, namely without PEG (F1), 2,5% (F2), 5% (F3), 10% (F4), dan 15% (F5). Several evaluations were carried out including organoleptic tests, pH, spreadability, viscosity, rheology, mucoadhesive strength, and permeation and retention tests. The results showed that the concentration of PEG 400 could affect CAB's physical characteristics and release profile. The increasing concentration of PEG 400, in the organoleptic test other than the gel appears white and odourless, the homogeneity of the preparation is also getting better. Then, the mucoadhesive strength test, permeation test, and retention test showed good mucoadhesive, permeation, and retention strength along with the increasing concentration of PEG 400 used. Based on statistical analysis, it was shown from the test that F4 and F5 showed values that were not significantly different ($p < 0.05$). Thus, in this study, it was found that F4 is the optimal formula that can provide good drug release characteristics and profiles at low concentrations with permeated CAB 0.917 ± 0.196 mg and 0.302 ± 0.038 mg deposited.

Keywords: Cabotegravir, Mucoadhesive, PEG 400, Vaginal

DAFTAR ISI

	Halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	7
I.3 Tujuan Penelitian	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
II.1 HIV (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)	8
II.2 Vagina	11
II.3 Gel Mukoadhesif	14
II.4 Uraian Bahan	17
BAB III METODE PENELITIAN	23
III.1 Alat dan Bahan	23
III.2 Metode Kerja	23
III.3 Pengumpulan Data dan Analisis Data	31
III.4 Pembahasan Hasil dan Kesimpulan	31

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	32
IV.1 Uji Organoleptis	32
IV.2 Uji pH	33
IV.3 Uji Viskositas	34
IV.4 Uji Reologi	36
IV.5 Uji Daya Sebar	37
IV.6 Uji Kekuatan Mukoadhesif	38
IV.7 Uji Permeasi	40
IV.8 Uji Retensi	43
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	46
V.1 Kesimpulan	46
V.2 Saran	46
DAFTAR PUSTAKA	48
LAMPIRAN	55

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Rancangan Formulasi Gel Mukoadhesif CAB	26
2. Hasil Uji Permeasi Gel Mukoadhesif CAB	42

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur HIV	9
2. Skema Siklus Hidup HIV	10
3. Saluran Genital Wanita	12
4. Mukosa Genital Wanita	12
5. Mekanisme Mukoadhesif	15
6. Struktur CAB	17
7. Struktur Carbopol	18
8. Struktur TEA	20
9. Struktur PEG	21
10. Struktur DMDM Hidantoin	22
11. Uji Kekuatan Mukoadhesif	28
12. Uji Permeasi Gel Mukoadhesif	29
13. Sediaan Gel Mukoadhesif CAB	32
14. Diagram Uji pH	33
15. Diagram Uji Viskositas	35
16. Grafik Uji Reologi	36
17. Diagram Uji Daya Sebar	37
18. Diagram Uji Kekuatan Mukoadhesif	39
19. Grafik Hasil Uji Permeasi Gel Mukoadhesif CAB	41
20. Diagram Hasil Uji Retensi Gel Mukoadhesif CAB	43
21. Panjang Gelombang Maksimum CAB	56

22. Kurva Baku CAB dalam Metanol	56
23. Kurva Baku CAB dalam Cairan Vagina Buatan – Metanol 20%	57
24. Evaluasi Gel Mukoadhesif CAB	82
25. Mukosa Vagina Babi dan Uji Kekutan Mukoadhesif	82
26. Aparatus Sel Difusi Franz	82
27. Spektrofotometer Uv-Vis	82

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Skema kerja Penelitian	55
2. Panjang Gelombang Maksimum dan Kurva Baku	56
3. Perhitungan	58
4. Tabel Hasil Evaluasi	60
5. Data Hasil Analisis Statistika	76
6. Dokumentasi Penelitian	82

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Human Immunodeficiency Virus (HIV) dikenal sebagai salah satu penyakit global yang menyerang sistem kekebalan tubuh manusia dengan menginfeksi sel vital seperti sel *T helper* (CD4⁺) (Février *et al.*, 2011). Berdasarkan data dari *United Nations on HIV/AIDS* (UNAIDS) tahun 2020, secara global pada akhir tahun 2019 diperkirakan sekitar 81% atau 38 juta kasus terkonfirmasi HIV, peningkatan tersebut terjadi lebih dari tiga kali lipat sejak tahun 2010 (UNAIDS, 2020). Di Indonesia sendiri kasus HIV ini meningkat dari 7.000 kasus per tahun pada 2006 menjadi 48.000 kasus per tahun pada 2017. Kemudian, pada tahun 2019, infeksi HIV di Indonesia ditunjukkan sekitar 640.000 kasus (Riono dan Challacombe, 2020). Pada kasus yang terkonfirmasi menunjukkan wanita muda memiliki kerentanan yang lebih tinggi daripada pria muda untuk tertular HIV melalui seks. Hal tersebut dikarenakan adanya paparan virus pada usia dini dan faktor fisiologis yang dapat meningkatkan risiko tersebut. Di negara dengan prevalensi HIV yang tinggi, jumlah kasus yang dilaporkan terbesar terjadi pada wanita berusia 15-24 tahun (Rohan dan Sassi, 2009; UNAIDS, 2016).

Mukosa genital wanita menjadi pintu masuk utama terhadap adanya infeksi menular secara seksual. Infeksi HIV terjadi melalui interaksi dengan reseptor dan koreseptor yang ada di banyak jenis sel. Reseptor utama

untuk masuknya HIV ke dalam sel inang adalah CD4⁺, dan reseptor kemokin CXCR4 dan CCR5 merupakan koreseptor utama (Anjuère *et al.*, 2012; Machado *et al.*, 2014). Dalam mukosa saluran genital wanita, terdapat sel T CD4⁺ yang mengekspresikan reseptor CCR5 (koreseptor HIV primer), sehingga dapat memprediksi kerentanan terhadap infeksi HIV. Penanda tersebut meningkat pada mukosa wanita dibandingkan pada darah dan mukosa penis, yang berpotensi menjelaskan peningkatan risiko penularan HIV pada wanita selama hubungan seks dibandingkan dengan laki-laki (Iyer *et al.*, 2017). Salah satu terapi HIV yang dapat digunakan sebagai agen antiretroviral ialah Cabotegravir.

Cabotegravir (CAB) merupakan salah satu obat HIV generasi kedua analog dolutegravir dengan mekanisme kerja mampu menghambat transfer untai integrase. Enzim transfer untai integrase merupakan enzim HIV yang memungkinkan HIV untuk mengintegrasikan materi genetiknya ke dalam materi genetik inang, sehingga HIV dapat menggunakan sistem replikasi inangnya (Kovač & Časar, 2020). Walaupun, analog dengan dolutegravir, namun kelebihan dari CAB ini ialah memiliki waktu paruh yang lama dan aktivitas yang baik terhadap HIV pada konsentrasi rendah (Whitfield *et al.*, 2016). Selain itu, CAB memiliki risiko interaksi obat yang rendah dan memiliki permeabilitas yang tinggi dan kelarutan rendah, sehingga obat ini termasuk dalam kelas BDDCS (*Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System*) kelas II (Patel *et al.*, 2019). CAB sebagai agen antiretroviral tersedia dalam bentuk sediaan oral dan parenteral (Patel *et*

al., 2020). Namun, pemberian melalui rute oral sering dikaitkan dengan efek samping yang sering terjadi, sedangkan pemberian melalui parenteral memiliki ketidaknyamanan seperti rasa sakit yang terjadi setelah pemberian. Selain itu, menurut Radzio-basu *et al.*, (2019) menunjukkan bahwa CAB yang terhantarkan di vagina melalui injeksi memiliki konsentrasi yang rendah. Sehingga, rute vaginal dianggap sebagai rute yang ideal untuk penghantaran obat HIV tersebut (Srikrishna & Cardozo, 2013).

VDDS (*Vaginal Drug Delivery System*) dalam pemberiannya memungkinkan penggunaan dosis yang lebih rendah, mempertahankan tingkat pemberian obat yang stabil, dan untuk pengaplikasiannya membutuhkan pengaplikasian yang lebih jarang daripada rute oral. Selain itu, absorpsi rute vaginal tidak terpengaruh oleh gangguan gastrointestinal dan tidak adanya *first-pass effect*. Kemudian, jika dibandingkan dengan sediaan parenteral, rute vaginal juga dapat menghindari ketidaknyamanan yang mungkin disebabkan oleh rasa sakit, kerusakan jaringan, dan potensi infeksi oleh rute parenteral lain (Srikrishna & Cardozo, 2013).

Pencegahan transmisi HIV melalui rute vagina telah dilakukan berbagai metode seperti penggunaan kondom baik pada wanita maupun pria, sirkumsisi pada laki-laki, vaksinasi, diafragma vagina, dan lain sebagainya (Marrazzo dan Cates, 2011; Naswa *et al.*, 2012). Namun, strategi tersebut secara konsisten dapat menimbulkan berbagai masalah perilaku sosial, dan vaksin HIV masih belum diketahui secara pasti. Oleh karena itu, salah satu pilihan pencegahan yang dapat dilakukan ialah *pre-*

exposure prophylaxis (PrEP) dan mikrobisida yang telah muncul sebagai pilihan pencegahan terbaru (Naswa *et al.*, 2012).

Mikrobisida disebut sebagai PrEP topikal atau agen profilaksis yang dapat diterapkan sendiri melalui vagina atau rektum untuk melindunginya dari infeksi penularan seksual termasuk HIV. Selain pencegahan penularan, mikrobisida juga dapat mengobati wanita yang telah terinfeksi HIV. Kebanyakan mikrobisida yang sedang dikembangkan bekerja dengan cara membunuh atau menonaktifkan patogen, dengan menghancurkan permukaan atau selubung virus atau patogen, dengan menciptakan penghalang fisik, dengan memperkuat pertahanan normal tubuh seperti keasaman alami vaginosis, serta dengan menghambat masuknya virus melalui pemblokiran situs atau mencegah keterikatan HIV dan menghambat replikasi virus. Formulasi mikrobisida salah satunya ialah dapat diformulasikan dalam bentuk sediaan gel untuk mengobati dan mengurangi risiko HIV melalui hubungan seksual (Naswa *et al.*, 2012; Shegokar & Singh, 2015; Singh *et al.*, 2014).

Gel merupakan sediaan semi padat yang homogen, bening, terdiri dari fasa cair dalam matrix polimer tiga dimensi dengan ikatan silang fisik atau kadang-kadang kimia melalui agen pembentuk gel yang sesuai (Bora *et al.*, 2014). Sediaan topikal ketika diaplikasikan pada vagina, kebanyakan memiliki waktu tinggal yang singkat. Hal tersebut dikarenakan adanya pencucian alami dari vagina itu sendiri. Vagina dapat membersihkan dirinya dengan cara menghasilkan cairan yang merupakan kombinasi dari lendir

serviks dan sekret vagina sebagai keputihan yang normal yang berfungsi melindungi dan menjaga vagina dilumasi, serta mencegah patogen berkembang biak (Baloglu *et al.*, 2009; Nakano *et al.*, 2015). Oleh karena itu, dalam mengatasi hal tersebut CAB diformulasi dalam bentuk sediaan gel mukoadhesif. Gel mukoadhesif yang diformulasi untuk rute vagina mudah dibuat, nyaman, dan memiliki kemampuan untuk menyebar ke permukaan lendir. Selain itu, gel ini juga menawarkan keuntungan lain seperti, mampu mempertahankan kontak lama antara bahan aktif dan mukosa vagina, serta pelepasan zat yang bertahap dari waktu ke waktu (Punitha *et al.*, 2018). Kemudian, dalam formulasi sediaan gel, sangat penting untuk memperhatikan *gelling agent* yang akan digunakan karena dapat mempengaruhi pelepasan obat dan stabilitas fisik dari gel tersebut.

Carbopol (carbomer) merupakan salah satu *gelling agent* yang stabil dan memiliki viskositas yang tinggi dengan konsentrasi rendah, khususnya Carbopol 940 dengan konsentrasi 0.5% b/v memiliki viskositas sekitar 40.000-60.000 cP (Rowe *et al.*, 2009). Berdasarkan studi Patel *et al.* (2011) dengan menggunakan berbagai *gelling agent* dalam formulasinya seperti, carbopol, HPMC, Na CMC, dan natrium alginate, dari hasil studi menunjukkan bahwa semua formulasi memiliki sifat fisik yang dapat diterima dari segi warna, homogenitas, konsistensi, penyebaran dan nilai pH. Namun, jika ditinjau dari pelepasan obatnya gel carbopol menunjukkan pelepasan obat yang lebih baik setelah itu NaCMC, HPMC dan natrium alginat yang menunjukkan urutan pelepasan obat yang menurun.

Formulasi CAB bertujuan agar obat ini tidak hanya terakumulasi pada mukosa vagina dengan menunjukkan pelepasan obat yang baik, tetapi juga agar obat tersebut dapat masuk ke dalam sistemik dan memberikan efek. Oleh karena itu, digunakan bahan peningkat penetrasi yang memungkinkan obat masuk ke dalam kulit dan memiliki efek sistemik. Salah satu bahan peningkat penetrasi yakni PEG (*Poly(ethylene) glycol*) 400. PEG karena sifat pelarutannya dianggap sebagai peningkat permeasi kulit yang baik (Shah *et al.*, 2013). Menurut studi Sharan *et al.* (2010) yang menggunakan PEG 400 sebagai bahan peningkat permeasi dalam formulasi patch, ditemukan bahwa penggabungan PEG 400 dalam formulasi dapat meningkatkan penetrasi obat melalui kulit dengan persentase maksimum obat kumulatif yang meresap per cm² pada akhir 24 jam ditemukan sekitar 86,85% obat yang terakumulasi. Menurut studi lain, Vasudevan *et al.* (2011), PEG 400 dalam basis carbopol, dari hasil evaluasi fisikokimia menunjukkan bahwa gel tersebut memiliki karakteristik yang sangat baik dan tidak menyebabkan iritasi. PEG sebagai *permeation enhancer* juga biasanya diformulasikan dalam bentuk sediaan gel, krim, patch transdermal, dan suppositoria. Formulasi PEG 400 sebagai *permeation enhancer* melalui rute vagina dalam bentuk sediaan gel saat ini masih belum ada. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk memformulasi gel mukoadhesif CAB dengan variasi konsentrasi PEG 400 sebagai bahan *permeation enhancer* berbasis carbopol.

I.2 Rumusan Masalah

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

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi PEG 400 terhadap karakteristik fisik sediaan gel mukoadhesif CAB berbasis carbopol?
2. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi PEG 400 terhadap profil pelepasan CAB pada sediaan gel mukoadhesif berbasis carbopol?
3. Berapakah konsentrasi PEG 400 yang menghasilkan formula optimal pada sediaan gel mukoadhesif berbasis carbopol?

I.3 Tujuan Penelitian

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

1. Untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi PEG 400 terhadap karakteristik fisik sediaan gel mukoadhesif CAB berbasis carbopol.
2. Untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi PEG 400 terhadap profil pelepasan CAB pada sediaan gel mukoadhesif berbasis carbopol.
3. Untuk mengetahui konsentrasi PEG 400 yang menghasilkan formula optimal pada sediaan gel mukoadhesif berbasis carbopol.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 HIV (*Human Immunodeficiency Virus*)

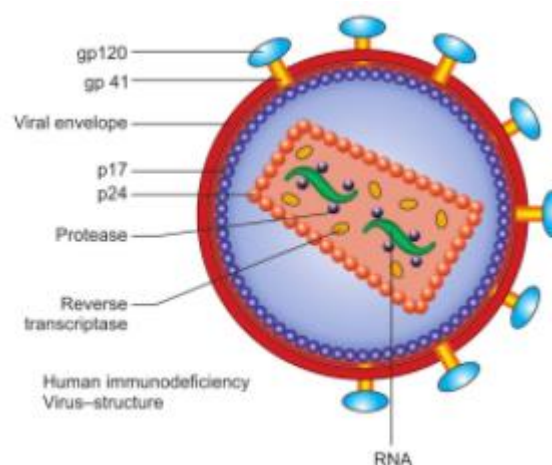
II.1.1 Definisi

HIV merupakan penyakit yang menyerang sistem kekebalan tubuh manusia yang termasuk dalam genus *lentivirus* dan bagian dari family *retroviridae* (Oliveira *et al.*, 2017; Shi *et al.*, 2021). HIV memiliki dua bentuk yang berbeda secara genetik tetapi terkait, disebut HIV-1 dan HIV-2 (Kummar *et al.*, 2015). Kedua bentuk tersebut memiliki banyak kesamaan termasuk susunan gen dasar, cara penularan, jalur replikasi intraseluler dan masalah klinis yang keduanya dapat berkembang menjadi AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*). Namun, HIV-2 ditandai dengan penularan yang lebih rendah dan memiliki perkembangannya untuk menjadi AIDS juga lebih rendah (Nyamweya *et al.*, 2013). Ketika sistem kekebalan tubuh manusia mengalami penurunan akibat infeksi HIV maka dapat mengakibatkan terjadinya AIDS. AIDS merupakan penyakit yang ditandai dengan imunosupresi mendalam yang mengarah ke infeksi oportunistik, neoplasma sekunder, dan manifestasi neurologis (Kummar *et al.*, 2015).

II.1.2 Struktur HIV

HIV adalah virus dengan struktur berbentuk bulat dan diameter sekitar 90-120 nm yang terdiri dari membran lipid bilayer yang membungkus nukleokapsid (inti). Secara umum, virus mengandung lapisan protein

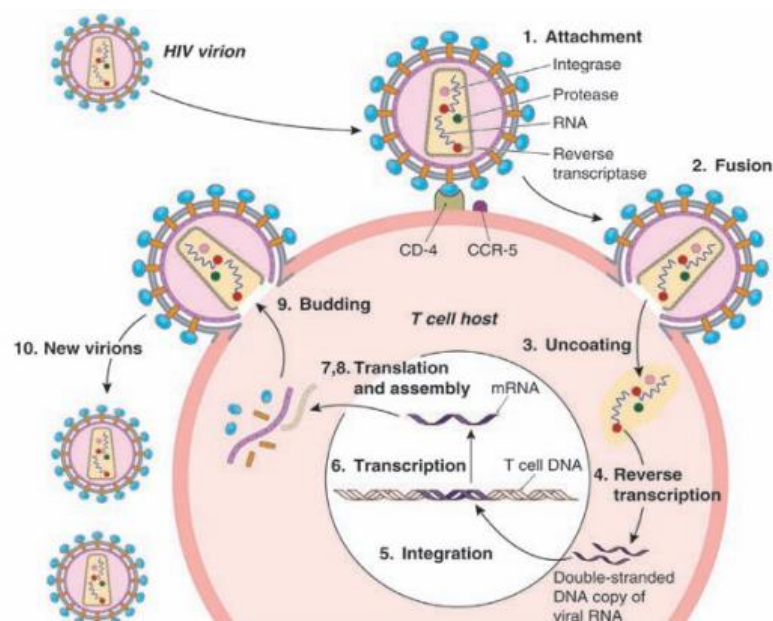
(matriks), yang terdiri dari protein dan bahan inti yang diperlukan. Virus juga mengandung enzim yang dikenal sebagai protease yang menghancurkan poliprotein virus untuk membentuk protein fungsional baru. Peran *reverse transcription* adalah mengkatalisis konversi RNA virus menjadi DNA virus dan integrase, yang memungkinkan masuknya DNA virus ke dalam nukleus inang (Kaur *et al.*, 2020; Zulfiqar *et al.*, 2017). Virus yang dapat membuat salinan DNA dari RNA disebut retrovirus, karena dapat membalikkan proses yang biasa. RNA HIV membawa kode hanya untuk sembilan gen, bagian asam nukleat yang menentukan sifat atau karakteristik makhluk hidup. Sembilan gen HIV mengkode protein virus yang memiliki fungsi spesifik. (Beck-Sague & Beck, 2014). Sembilan gen HIV tersebut terbagi menjadi tiga kelompok fungsional yakni gen struktural, Gag, Pol, dan Env; gen pengatur, Tat dan Rev; gen aksesori, Vpu, Vpr, Vif, dan Nef (Zulfiqar *et al.*, 2017).



Gambar 1. Struktur HIV (Singal & Grover, 2015)

II.1.3 Siklus Hidup HIV

Virus HIV masuk ke dalam tubuh pada dasarnya diawali dengan tiga langkah yakni (1) mengikat, (2) aktivasi, dan (3) fusi. Reseptor dan koreseptor HIV-1 dan HIV-2 utama adalah masing-masing CD4⁺, CCR5 dan CXCR4 (Zulfiqar *et al.*, 2017). Infeksi HIV pada sel target memerlukan fusi membran virus dan membran sel melalui interaksi berurutan dari glikoprotein selubung virus (gp120) dengan permukaan sel CD4⁺ dan salah satu dari dua molekul reseptor kemokin (CC) (CXCR4 atau CCR5). Ekspresi molekul reseptor CC ini dapat membuat sel CD4⁺ yang sebelumnya resistan terhadap HIV menjadi rentan terhadap infeksi HIV secara *in vitro* (Miller & Shattock, 2003). Berikut adalah skema dari siklus hidup HIV (Beck-Sague & Beck, 2014):



Gambar 2. Skema Siklus Hidup HIV (Beck-Sague & Beck, 2014)

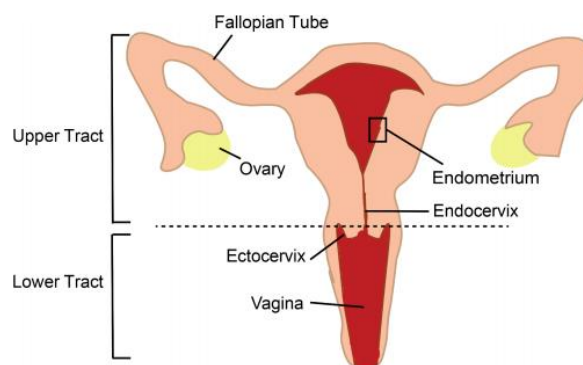
1. HIV mengikat sel T dengan menempel pada permukaan sel dalam hal ini CD4⁺ dan koreseptor kemokin CCR5.

2. Membran virus (*envelope*) dan membran sel menyatu.
3. HIV menyuntikkan kapsidnya, dengan sembilan gennya yang dikode oleh RNA, serta enzim-enzimnya, dan tidak terbungkus dalam sitoplasma sel.
4. *Reverse transcription*, enzim dalam HIV, menyalin RNA virus menjadi DNA virus.
5. DNA virus memasuki nukleus dan enzim integrase virus menyambung DNA virus ke dalam DNA sel T.
6. Inti sel menggunakan DNA virus di dalam DNA-nya sendiri sebagai cetakan untuk membuat RNA virus baru, dan untuk membuat protein besar yang tidak aktif untuk virus baru.
7. , 8. Virus baru dipangkas menjadi protein aktif dengan enzim protease.
9. Partikel virus baru keluar dari sel
10. Virus baru terus menginfeksi sel lain.

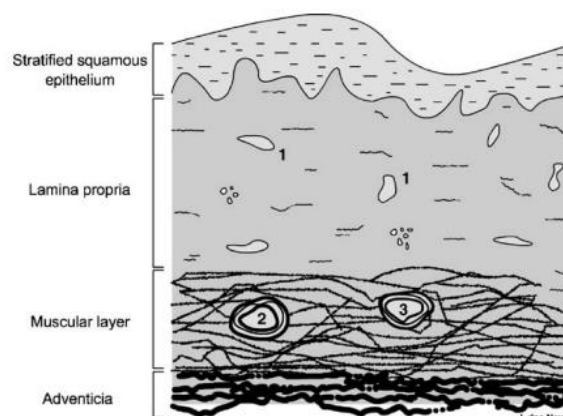
II.2 Vagina

Vagina adalah organ khusus yang fungsi utamanya ialah reproduksi dan merupakan saluran berongga berotot elastis yang mengarah ke rahim dan berbentuk tabung fibromuskular. Tabung tersebut menghubungkan vulva dan serviks rahim dengan panjang rata-rata 7 hingga 10 cm (Allen & Ansel, 2014; Taurin *et al.*, 2018). Saluran genital bawah pada wanita melibatkan empat daerah anatomi: (1) introitus, yang ditutupi oleh epitel skuamosa berlapis keratin yang menyerupai kulit; (2) epitel vagina, yang

ditutupi oleh lapisan epitel skuamosa berlapis nonkeratin; (3) ektoserviks, yang ditutupi oleh lapisan mukosa yang secara histologis mirip dengan vagina; dan (4) endoserviks, yang terdiri dari epitel kolumnar sederhana dengan banyak kelenjar (Rohan & Sassi, 2009). Kemudian, pada vagina sendiri secara histologi terdiri dari empat lapisan yang berbeda yakni epitel skuamosa berlapis, lamina propria, lapisan otot, dan adventisia (das Neves & Bahia, 2006).



Gambar 3. Saluran Genital Wanita (Rodriguez-garcia, 2020)



Gambar 4. Mukosa Vagina Wanita, 1 = pembuluh kapiler, 2 = arteri, 3 = vena (das Neves & Bahia, 2006)

Vagina terlibat dalam fungsi imunologis dan anatomis yang aktif untuk mempertahankan lingkungan mikro yang kondusif bagi flora normal

(bakteri normal) yang terdapat dalam vagina. Kombinasi lendir serviks, bakteri, transudat dinding vagina, sel-sel epitel yang mengelupas dan eksudat sel darah putih dapat menimbulkan keputihan fisiologis (Siddique, 2003). Epitel vagina biasanya dianggap sebagai permukaan mukosa, meskipun tidak memiliki sel goblet dan tidak memiliki pelepasan musin secara langsung. Vagina tetap dalam keadaan lembab terutama oleh transudasi cairan melalui epitel vagina dan oleh sekresi serviks. Jumlah, konsistensi, dan karakteristik dari cairan yang menumpuk di vagina dipengaruhi oleh adanya siklus menstruasi dan usia reproduksi sehingga nilainya dapat berubah-ubah. Kemudian, dalam sekresi cairan vagina, estrogen dan rangsangan seksual dapat meningkatkan sekresi tersebut (Rohan & Sassi, 2009; Vermani & Garg, 2000).

Vagina yang sehat didominasi oleh bakteri *Lactobacillus*, yang berperan penting dalam melindungi vagina dari infeksi urogenital, dengan memproduksi asam laktat yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri patogen dan berkontribusi untuk menjaga pH vagina agar tetap asam (Taurin *et al.*, 2018; Vásquez *et al.*, 2002). Pada wanita premenopause memiliki pH vagina yang bersifat asam antara 3,8 hingga 4,2, sedangkan pH vagina pada pascamenopause memiliki pH antara 6 hingga 7,5 (Taurin *et al.*, 2018).

Mikroflora vagina dipengaruhi oleh sejumlah faktor, seperti usia, pH, kadar hormon, tahap siklus menstruasi, kehamilan, menopause, infeksi dan pengobatan antimikroba, dan praktik *douching*. Selain *Lactobacillus*,

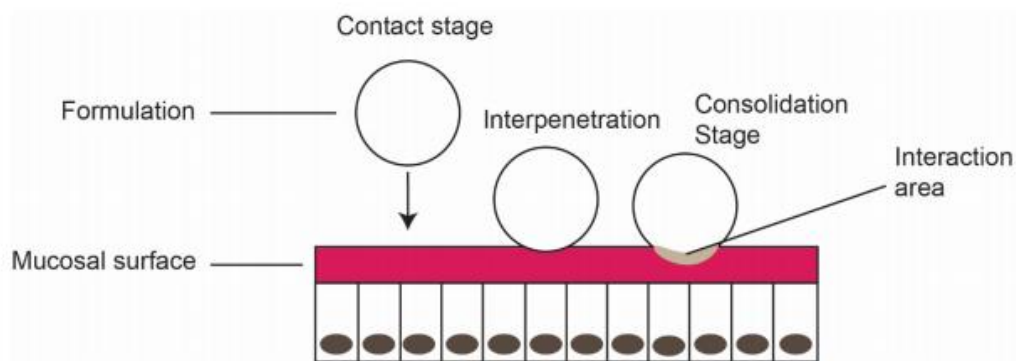
organisme anaerob dan aerobik dari spesies gram positif dan gram negatif secara alami terdapat di lingkungan vagina. Lingkungan vagina yang sehat umumnya menguntungkan bagi organisme aerobik. Namun, kondisi yang menyebabkan penurunan asal jaringan, seperti kerusakan jaringan dapat meningkatkan proliferasi bakteri anaerob dan mengakibatkan infeksi pada vagina (El-Hammadi & Arias, 2015).

II.3 Gel Mukoadhesif

Bioadhesif merupakan suatu keadaan di mana dua bahan atau salah satunya bersifat biologis dan dapat terikat bersama-sama dalam waktu yang lama akibat adanya gaya antarmuka. Jika keterikatan ini disebabkan oleh lapisan lendir, maka keadaan tersebut biasanya dapat dikatakan sebagai mukoadhesif (das Neves & Bahia, 2006). Dalam mukoadhesif, polimer melekat pada permukaan mukus (substrat), sedangkan pada bioadhesif, polimer melekat pada permukaan biologis (mungkin jaringan epitel atau lapisan lendir pada permukaan jaringan). Polimer pembawa yang mengandung bahan terapeutik akan menempel pada mukosa yang ditargetkan untuk waktu yang lama, sehingga dapat meningkatkan permeasi dan bioavailabilitas dari sediaan yang dibuat (Subramanian, 2021).

Polimer yang ideal untuk sistem penghantaran obat mukoadhesif vagina harus tidak beracun dan tidak diserap melalui selaput lendir, tidak mengiritasi selaput lendir, sebaiknya membentuk ikatan non-kovalen yang

kuat dengan permukaan sel epitel musin, melekat dengan cepat ke jaringan lendir dan harus memiliki beberapa spesifikasi lokasi, memungkinkan penggabungan obat dengan mudah dan tidak menghalangi pelepasannya, tidak terurai selama penyimpanan atau selama masa simpan bentuk sediaan, biaya rendah, dan memungkinkan fleksibilitas dan kenyamanan bentuk sediaan (Regina *et al.*, 2012). Adapun polimer mukoadhesif yang digunakan biasanya dapat berasal sintesis dan alami. Polimer mukoadhesif yang umum digunakan adalah poliakrilat sintetik (seperti, carbomer), polikarbofil, kitosan, turunan selulosa (hidroksietil selulosa, hidroksipropil selulosa dan hidroksipropil metil selulosa), turunan asam hialuronat, pektin, tragacanth, karagenan dan natrium alginat. Namun, diantara polimer tersebut, polimer asam poliakrilat, polikarbofil, asam poliakrilat yang berikatan silang dengan divinilglikol, lebih disukai (Acarturk, 2009).



Gambar 5. Mekanisme Mukoadhesif (Smart, 2005; Subramanian, 2021)

Mekanisme mukoadhesif terjadi melalui tiga tahap, tahap pertama ialah *Contact Stage* merupakan tahap dimana formulasi mukoadhesif mulai kontak dengan selaput lendir (mukosa). Formulasi mukoadhesif yang terbasahi akan menyebar dan meningkatkan tahap kontak dan luas permukaannya pada permukaan mukosa. Tahap kedua ialah *Interpenetration* merupakan tahapan ketika polimer berdifusi ke dalam mukosa melalui penyebaran dan kontak yang dalam dengan mukosa. Kemudian, tahap terakhir ialah *Concolidation* merupakan tahap penguatan ikatan mukoadhesif melalui interaksi mekanis dan/atau kimia untuk adhesif yang berkepanjangan. Ikatan mekanis merupakan interaksi fisik yang berkaitan dengan penetrasi polimer mukoadhesif ke dalam lapisan mukus. Ikatan kimia meliputi ikatan primer kuat dan ikatan sekunder lemah, berdasarkan struktur polimernya (Subramanian, 2021).

Formulasi mukoadhesif yang paling banyak digunakan dalam sistem pengiriman obat melalui vagina ialah gel. Khususnya, untuk obat-obatan yang dirancang untuk penggunaan ginekologi, gel bioadhesif dapat memastikan kontak berkepanjangan antara bahan aktif dan mukosa vagina, dan pelepasan obat tersebut secara bertahap, memberikan solusi ideal dalam hal kemanjuran dan kepatuhan oleh pasien. Selain itu, diantara formulasi vagina, gel mudah dibuat, nyaman, dan memiliki kemampuan untuk menyebar ke permukaan lendir dan untuk mencapai kontak intim dengan mukosa vagina. Polimer mukoadhesif dapat meningkatkan waktu

kontak dengan mukosa, menunda hilangnya formulasi dan memperpanjang efeknya (Acarturk, 2009).