

**PENGARUH KONSENTRASI PEG 400 TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIK DAN PROFIL PELEPASAN
CABOTEGRAVIR PADA FORMULASI GEL VAGINAL
TERMOSENSITIF-MUKOADHESIF BERBASIS
PLURONIC F127-F68 DAN HPMC**

**THE INFLUENCE OF PEG 400 CONCENTRATION
ON PHYSICAL CHARACTERISTICS AND
CABOTEGRAVIR RELEASE PROFILE ON
PLURONIC F127-F68 AND HPMC-BASED
THERMOSENSITIVE-MUCOADHESIVE VAGINAL
GEL FORMULATION**

**CINDY KRISTINA ENGGI
N011 18 1038**



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

**PENGARUH KONSENTRASI PEG 400 TERHADAP KARAKTERISTIK
FISIK DAN PROFIL PELEPASAN CABOTEGRAVIR PADA FORMULASI
GEL VAGINAL TERMOSENSITIF-MUKOADHESIF BERBASIS
PLURONIC F127-F68 DAN HPMC**

**THE INFLUENCE OF PEG 400 CONCENTRATION ON PHYSICAL
CHARACTERISTICS AND CABOTEGRAVIR RELEASE PROFILE ON
PLURONIC F127-F68 AND HPMC-BASED THERMOSENSITIVE-
MUCOADHESIVE VAGINAL
GEL FORMULATION**

SKRIPSI

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

CINDY KRISTINA ENGGI

N011 18 1038

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

**PENGARUH KONSENTRASI PEG 400 TERHADAP KARAKTERISTIK
FISIK DAN PROFIL PELEPASAN CABOTEGRAVIR PADA FORMULASI
GEL VAGINAL TERMOSENSITIF-MUKOADHESIF BERBASIS
PLURONIC F127-F68 DAN HPMC**

CINDY KRISTINA ENGGI

N011 18 1038

Disetujui oleh:

Pembimbing Utama,



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

Pembimbing Pendamping,



Rangga Meidianto Asri, S.Si., M.Pharm.Sc., Apt.
NIP. 19890518 201404 1001

Pada Tanggal, 29 November 2021

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

PENGARUH KONSENTRASI PEG 400 TERHADAP KARAKTERISTIK FISIKA DAN PROFIL PELEPASAN CABOTEGRAVIR PADA FORMULASI GEL VAGINAL TERMOSENSITIF-MUKOADHESIF BERBASIS PLURONIC F127-F68 DAN HPMC

THE INFLUENCE OF PEG 400 CONCENTRATION ON PHYSICAL CHARACTERISTICS AND CABOTEGRAVIR RELEASE PROFILE ON PLURONIC F127-F68 AND HPMC-BASED THERMOSENSITIVE-MUCOADHESIVE VAGINAL GEL FORMULATION

Disusun dan diajukan oleh:

CINDY KRISTINA ENGGI
N011 18 1038

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin pada tanggal 29 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

Rangga Meidianto Asri, S.Si., M.Pharm.Sc., Apt.
NIP. 19890518 201404 1001



Plt. Ketua Program Studi S1 Farmasi,
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin



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

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini;

Nama : Cindy Kristina Enggi
Nim : N011 18 1038
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa Skripsi dengan judul “Pengaruh Konsentrasi PEG 400 Terhadap Karakteristik Fisik dan Profil Pelepasan Cabotegravir pada Formulasi Gel Vaginal Termosensitif-Mukoadhesif Berbasis Pluronic F127-F68 dan HPMC” 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, 29 November 2021

Yang menyatakan,



Cindy Kristina Enggi

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Tuhan yang Maha Esa atas penyertaan dan berkat-Nya 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 Bapak Rangga Meidianto Asri, S.Si., M.Pharm.Sc., 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. Latifah Rahman, DESS., Apt dan Bapak Muhammad Nur Amir., S.Si., M.Si., Apt selaku penguji yang telah meluangkan waktunya dan memberikan masukan serta saran terkait penelitian dan proses penyelesaian skripsi ini.

3. Ibu Dr. Risfah Yulianty., S.Si., M.Si., 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 atas ilmu dan bimbingan yang telah diberikan kepada penulis selama masa studi S1, juga seluruh staf akademik atas segala fasilitas dan pelayanan yang telah diberikan kepada penulis selama menempuh studi.
7. Kedua orang tua serta keluarga penulis yang senantiasa memberikan dukungan, kasih sayang, motivasi, dan doa yang menyertai langkah penulis.
8. Belinda, Yuni Stefani Khristanty, dan Gloria Jovilita Anggreini Senda selaku teman dekat penulis yang telah memberikan dukungan, semangat, perhatian, dan doa selama menyelesaikan skripsi.
9. Teman-teman MFP, Rifdah Annisa Kaharuddin, Syafrial Alimin, dan Fitrah Mahardika untuk setiap dukungan, doa, dan semangat yang diberikan kepada penulis.

10. Teman Hell-O, Hansel Tridatmojo Isa dan A.M. Akbar Karim Agustan untuk setiap dukungan, semangat, dan nasihat yang diberikan.
11. Teman V-CAB, Sulistiawati dan Hansel Tridatmojo Isa atas semua bantuan, dukungan, ilmu, dan semangat yang diberikan pada penulis.
12. Sulistiawati, Nurfarhanah, Jumasna, Delly Mayari Devara, Nurul Khafifah atas bantuan, dukungan, dan semangat yang diberikan pada penulis.
13. Rekan-rekan Korps. Asisten Farmasetika yang senantiasa membantu dan memberikan dukungan kepada penulis.
14. Teman-teman *DDS Research Group 2021*, khususnya Sulistiawati, Hansel Tridatmojo Isa, Julika Fajrika Nur, Nirmayanti, dan Jessica Theodor Usman yang selalu memberikan ilmu dan bantuan kepada penulis dalam menyusun skripsi.
15. Teman-teman UKM PHD&Co FF-UH untuk setiap dukungan, doa serta semangat yang diberikan kepada penulis.
16. 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.
17. Direktorat Jenderal Pembelajaran dan Kemahasiswaan Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia yang telah mendanai penelitian ini melalui Program Kreativitas Mahasiswa (PKM) 2021.

18. Semua pihak yang telah membantu yang tidak sempat disebutkan namanya satu persatu.

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, 29 November 2021



Cindy Kristina Enggi

ABSTRAK

CINDY KRISTINA ENGGI. *Pengaruh Konsentrasi PEG 400 Terhadap Karakteristik Fisik dan Profil Pelepasan Cabotegravir pada Formulasi Gel Vaginal Termosensitif-Mukoadhesif Berbasis Pluronic F127-F68 dan HPMC (dibimbing oleh Andi Dian Permana and Rangga Meidianto Asri).*

Human Immunodeficiency Virus (HIV) merupakan virus yang menyerang sistem kekebalan tubuh manusia. Wanita memiliki risiko terinfeksi yang lebih tinggi akibat banyaknya sel target HIV pada saluran genital wanita. Cabotegravir merupakan obat antiretroviral yang tersedia dalam bentuk sediaan oral dan injeksi. Bentuk tersebut memiliki beberapa kekurangan yakni rendahnya konsentrasi cabotegravir yang terhantarkan pada vagina dan proses administrasi kurang nyaman. Oleh karena itu, diperlukan pengembangan rute penghantaran baru untuk cabotegravir. Rute vaginal menawarkan sejumlah keuntungan seperti area permukaan yang luas, kaya suplai darah, serta dapat menargetkan secara lokal sel target HIV yang terdapat dalam vagina. Namun, sediaan yang diaplikasikan pada vagina biasanya memiliki waktu tinggal yang singkat akibat adanya mekanisme pembersihan alami vagina. Bentuk gel termosensitif-mukoadhesif dikembangkan untuk memberikan kemudahan saat proses administrasi sediaan serta meningkatkan waktu tinggal sediaan pada vagina. PEG 400 sebagai peningkat permeasi juga digunakan dalam formulasi untuk meningkatkan permeasi cabotegravir ke sistemik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh konsentrasi PEG 400 terhadap karakteristik fisik dan profil pelepasan cabotegravir pada formulasi gel termosensitif-mukoadhesif berbasis Pluronic F127-F68 dan HPMC. Terdapat 5 formula yang dikembangkan yaitu tanpa PEG (F1), PEG 2,5% (F2), PEG 5% (F3), PEG 10% (F4), dan PEG 15% (F5). Gel kemudian dievaluasi berdasarkan organoleptis, pH, suhu gelasi, viskositas, reologi, kekuatan mukoadhesif, dan uji permeasi serta retensi secara *ex vivo*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa konsentrasi PEG 400 mempengaruhi karakteristik fisik dan profil pelepasan cabotegravir. Peningkatan konsentrasi PEG 400 dapat menurunkan suhu gelasi, namun meningkatkan kekuatan mukoadhesif, permeasi dan retensi cabotegravir. Hasil analisis statistik menunjukkan F5 merupakan formula optimal yang memberikan karakteristik fisik dan profil pelepasan cabotegravir yang baik dimana sebanyak $0,808 \pm 0,063$ mg dan $0,223 \pm 0,007$ mg cabotegravir yang terpermeasi dan terentensi pada vagina secara *ex vivo*.

Kata Kunci: Cabotegravir, termosensitif, mukoadhesif, PEG 400, gel vaginal

ABSTRACT

CINDY KRISTINA ENGGI. The Influence of PEG 400 Concentration on Physical Characteristics and Cabotegravir Release Profile on Pluronic F127-F68 and HPMC-Based Thermosensitive-Mucoadhesive Vaginal Gel Formulation. (Supervised by Andi Dian Permana and Rangga Meidianto Asri).

Human Immunodeficiency Virus (HIV) is a virus that attacks human immune system. Women have a higher risk of infection due to the large number of HIV target cells in the female genital tract. Cabotegravir is an antiretroviral drug that is available in oral and injectable dosage forms. These forms have several drawbacks, such as low concentration of cabotegravir delivered to the vagina and inconvenient administration process. Therefore, it is necessary to develop a new delivery route for cabotegravir. The vaginal route offers a number of advantages, such as a large surface area, rich blood supply, and the ability to locally target HIV target cells present in the vagina. However, the preparations that are applied to the vagina usually have a short residence time due to the self-cleansing mechanism of the vagina. The thermosensitive-mucoadhesive gel form was developed to provide convenience during the administration of the preparation and to increase the residence time of the preparation in the vagina. PEG 400 as a permeation enhancer was also used in formulations to enhance systemic permeation of cabotegravir. This study aimed to determine the effect of PEG 400 concentration on the physical characteristics and release profile of CAB in the formulation of a Pluronic F127-F68 and HPMC-based thermosensitive-mucoadhesive gel. There were 5 developed formulas, namely without PEG (F1), PEG 2.5% (F2), PEG 5% (F3), PEG 10% (F4), and PEG 15% (F5). The gels were then evaluated for organoleptic, pH, gelation temperature, viscosity, rheology, mucoadhesive strength, *ex vivo* permeation and retention tests. The results showed that the concentration of PEG 400 affected the physical characteristics and release profile of cabotegravir. The increase on the concentration of PEG 400 could reduce gelation temperature, but increase mucoadhesive strength, permeation and cabotegravir retention. The results of statistical analysis showed that F5 was the optimum formula with good physical characteristics and release profile of cabotegravir where 0.808 ± 0.063 mg and 0.223 ± 0.007 mg of cabotegravir were permeated and retained *ex vivo* in the vagina, respectively.

Keywords: Cabotegravir, thermosensitive, mucoadhesive, PEG 400, vaginal gel

DAFTAR ISI

	Halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
ABSTRAK	xi
ABSTRACT	xii
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	5
I.3 Tujuan Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
II.1 HIV (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)	7
II.2 Vagina	9
II.3 Gel Termosensitif	12
II.4 Gel Mukoadhesif	13
II.5 Uraian Bahan	14
BAB III METODE PENELITIAN	21
III.1 Alat dan Bahan	21
III.2 Metode Kerja	21
III.3 Pengumpulan Data dan Analisis Data	29

III.4 Pembahasan Hasil dan Kesimpulan	29
BAB IV Hasil Dan Pembahasan	30
IV.1 Formulasi Gel Termosensitif-Mukoadhesif	30
IV.2 Karakterisasi Gel Termosensitif-Mukoadhesif	30
IV.2.1 Uji Organoleptis	30
IV.2.2 Uji pH	31
IV.2.3 Uji Viskositas	32
IV.2.4 Uji Reologi	34
IV.2.5 Uji Suhu Gelasi	35
IV.3 Uji Kekuatan Mukoadhesif	37
BAB V PENUTUP	44
V.1 Kesimpulan	44
V.2 Saran	45
DAFTAR PUSTAKA	46
LAMPIRAN	53

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Formulasi gel termosensitif-mukoadhesif cabotegravir	25
2. Hasil uji viskositas gel termosensitif-mukoadhesif cabotegravir	34

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur HIV	8
2. Saluran genital wanita	11
3. Mukosa vagina	11
4. Mekanisme mukoadhesif	14
5. Struktur cabotegravir	15
6. Struktur Pluronic	16
7. Mekanisme gelasi Pluronic	17
8. Struktur HPMC	18
9. Struktur PEG	18
10. Struktur DMDM Hidantoin	19
11. Uji kekuatan mukoadhesif gel termosensitif-mukoadhesif	27
12. Sediaan gel termosensitif-mukoadhesif	31
13. Diagram uji pH	32
14. Diagram uji viskositas	33
15. Grafik uji reologi	35
16. Diagram hasil uji suhu gelasi	36
17. Diagram uji kekuatan mukoadhesif	38
18. Proses formulasi gel, evaluasi pH dan viskositas	76
19. Mukosa vagina babi dan uji kekuatan mukoadhesif	76
20. Evaluasi suhu gelasi	76
21. Spektrofotometer UV-Vis	77

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Dokumentasi Penelitian	76

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Human Immunodeficiency Virus (HIV) merupakan virus yang menyerang sistem imun manusia. HIV pertama kali dilaporkan pada tahun 1981 dan hingga saat ini masih terus mewabah. Pada tahun 2019 jumlah orang yang hidup dengan HIV di Indonesia mencapai 640.00 jiwa (Riono and Challacombe, 2020). Penyebaran utama virus HIV yakni melalui hubungan seksual dan wanita paling banyak terinfeksi melalui rute ini (Ferguson and Rohan, 2011). Wanita lebih rentan terinfeksi karena pada saluran genital wanita, terdapat sel target berupa CD⁺4 *T cell* dan koreseptor HIV yakni CCR5 dan CXCR4 (Rodriguez-Garcia *et al.*, 2021).

Pengobatan HIV yang tersedia sekarang yakni penggunaan obat-obatan yang dikenal sebagai terapi antiretroviral. Salah satu obat antiretroviral yang digunakan yakni obat golongan penghambat integrase yang bekerja menghambat transfer untai integrase sehingga tidak memungkinkan HIV untuk melakukan replikasi pada sel inang. Cabotegravir merupakan obat generasi kedua yang lebih tahan terhadap resistensi dibandingkan generasi pertama (Kovač and Časar, 2020; Oliveira *et al.*, 2018). Cabotegravir saat ini hanya tersedia dalam bentuk tablet dan juga injeksi yang memiliki beberapa kekurangan. Bentuk sediaan tablet memiliki kekurangan dalam hal bioavailabilitas sehingga

perlu dikonsumsi setiap 24 jam untuk menjaga kadar obat plasma sehingga kurang nyaman pada pasien HIV dan potensi melewatkan dosis juga menjadi lebih besar bagi pasien karena frekuensi pengulangan dosis harian tersebut (Parasrampuria *et al.*, 2019). Pemberian melalui rute injeksi perlu diberikan di fasilitas kesehatan oleh tenaga kesehatan terlatih dan permasalahan terkait limbah medis. Injeksi juga memberikan rasa sakit pada sebagian pasien, sehingga dapat menyebabkan tingkat kepatuhan pasien menurun dan tidak mendapatkan pengobatan secara teratur (Mc Crudden *et al.*, 2019; Orkin *et al.*, 2020). Selain itu, penghantaran obat melalui rute oral dan injeksi menghasilkan konsentrasi obat yang rendah di vagina yang merupakan tempat awal penyebaran HIV.

Vaginal Drug Delivery Systems (VDDS) dapat menjadi alternatif rute penghantaran cabotegravir sebagai peningkatan efektivitas terapi HIV pada wanita. Melalui VDDS, cabotegravir dapat langsung meningkatkan bioavailabilitas obat pada daerah vagina dibandingkan pemberian secara oral. Hal tersebut dibuktikan lewat penelitian oleh Karim *et al.*, (2011) dimana pemberian gel vaginal tenofovir 1% dapat meningkatkan bioavailabilitas di vagina sebesar 1000 kali dibandingkan pemberian oral. Selain itu, VDDS juga menawarkan berbagai keuntungan, seperti area permukaan yang luas, kaya suplai darah, permeabilitas tinggi yang dapat meningkatkan bioavailabilitas obat. Selain itu, obat terhindar dari *first pass metabolism*, meminimalkan efek samping yang terjadi, serta cara

penggunaannya mudah jika dibandingkan dengan injeksi yang memerlukan bantuan tenaga kesehatan terlatih (Sahoo *et al.*, 2013; Tuğcu-Demiröz *et al.*, 2013).

Gel merupakan salah satu bentuk sediaan vagina yang beredar. Namun, bentuk ini memberikan rasa kurang nyaman saat proses aplikasi yang berdampak pada kepatuhan pasien dalam terapi. Untuk meningkatkan kenyamanan pasien dan memperoleh pelepasan obat secara berkelanjutan, sediaan diformulasikan dalam bentuk gel *in situ*. Gel termosensitif merupakan salah satu bentuk gel *in situ* yang mengalami gelasi akibat perubahan temperatur dan melepaskan obat secara berkelanjutan atau terkontrol (Majeed and Khan, 2019). Pada suhu ruangan (20°C) formula memiliki viskositas rendah sehingga memungkinkan administrasi yang mudah pada vagina serta penyebaran yang optimal dalam mukosa. Ketika terjadi kenaikan suhu (20°C menjadi 37°C), akan terjadi gelasi *in situ* menjadi bentuk gel (Vigani *et al.*, 2019). Oleh karena itu, bentuk gel termosensitif ini dapat memberikan penyebaran sediaan yang baik dalam vagina jika dibandingkan bentuk sediaan lainnya.

Gel termosensitif dapat diformulasikan dengan menggunakan polimer Pluronic® yang merupakan kopolimer non-ionik. Keuntungan penggunaan Pluronic® yaitu kepekaannya terhadap perubahan suhu serta dapat meningkatkan durasi tinggal obat (Mohanty *et al.*, 2018). Selain itu, Pluronic® memiliki toksisitas rendah, biokompatibel serta dapat dicampur

dengan obat yang bersifat hidrofobik (Soliman *et al.*, 2016). Penggunaan kombinasi Pluronic® F127 dengan Pluronic® F68 akan meningkatkan temperatur gelasi gel, sehingga menjadi optimal untuk sediaan vagina (Al Khateb *et al.*, 2016).

Salah satu kekurangan sediaan gel dalam vagina adalah obat akan memiliki waktu tinggal yang terbatas akibat adanya mekanisme *self-cleaning* vagina dan menyebabkan rendahnya efek terapeutik yang dapat dihasilkan sehingga diperlukan penggunaan obat berulang kali (Regina *et al.*, 2012). Gel mukoadhesif dapat meningkatkan waktu tinggal obat dalam mukosa vagina untuk meningkatkan bioavailabilitas dari obat. Peningkatan waktu tinggal obat diperoleh dari interaksi antara polimer mukoadhesif yang digunakan dalam formulasi dengan mukosa vagina. Selain itu, gel mukoadhesif memiliki kemampuan menyebar pada permukaan mukosa vagina yang baik serta dapat menghidrasi mukosa vagina melalui kandungan air dalam gel (Tuğcu-Demiröz *et al.*, 2013). Terdapat beberapa polimer mukoadhesif, salah satunya yakni *Hydroxypropyl Methyl Cellulose* (HPMC). HPMC merupakan polimer non-ionik larut air turunan selulosa yang digunakan secara luas. HPMC bersifat non-toksik, non-iritan, memiliki sifat mukoadhesif yang baik serta mudah diformulasikan dengan obat dan stabil pada pH vagina (Rençber *et al.*, 2017).

Selain diharapkan memberikan efek lokal pada vagina, sediaan gel termosensitif–mukoadhesif cabotegravir juga memiliki potensi untuk

terpermeasi ke dalam saluran sistemik. Untuk mendukung hal tersebut, *Polyethylene Glycol 400* (PEG 400) ditambahkan dalam formulasi gel. PEG 400 merupakan bahan peningkat permeasi yang sering digunakan dalam sediaan topikal kulit. PEG 400 dapat dengan mudah berpenetrasi dalam kulit (Shah *et al.*, 2013). Hingga saat ini, penggunaan PEG 400 dalam sediaan vagina hanya terbatas sebagai basis dalam suppositoria vagina (Abass *et al.*, 2012), sedangkan penggunaannya sebagai peningkat permeasi dalam gel vaginal belum diteliti. Berdasarkan uraian di atas, pengembangan sediaan cabotegravir melalui rute vaginal dalam bentuk gel termosensitif–mukoadhesif perlu dikembangkan untuk meningkatkan kenyamanan pasien dalam proses aplikasi, meningkatkan waktu tinggal obat dalam vagina, serta menghantarkan cabotegravir ke target kerja secara lokal maupun sistemik. Dalam penelitian ini akan diamati pengaruh konsentrasi PEG 400 sebagai *permeation enhancer* dalam formulasi gel vaginal termosensitif – mukoadhesif berbasis Pluronic® F127-F68 dan HPMC. Formula yang dibuat kemudian dievaluasi karakteristik fisik, sifat mukoadhesif, uji profil pelepasan serta uji profil pelepasannya.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, maka rumusan yang timbul pada penelitian ini yakni:

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi PEG 400 terhadap karakteristik fisik cabotegravir gel vaginal termosensitif–mukoadhesif berbasis Pluronic® F127-F68 dan HPMC?
2. Bagaimana pengaruh konsentrasi PEG 400 terhadap profil pelepasan dan sifat mukoadhesif cabotegravir gel vaginal termosensitif–mukoadhesif berbasis Pluronic® F127-F68 dan HPMC?
3. Berapakah konsentrasi PEG 400 yang menghasilkan formula optimal cabotegravir gel vaginal termosensitif–mukoadhesif berbasis Pluronic® F127-F68 dan HPMC?

I.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah diatas, maka tujuan dari penelitian ini yakni:

1. Untuk mengetahui pengaruh konsentrasi PEG 400 terhadap karakteristik fisik cabotegravir gel vaginal termosensitif–mukoadhesif berbasis Pluronic® F127-F68 dan HPMC.
2. Untuk mengetahui pengaruh konsentrasi PEG 400 terhadap profil pelepasan dan sifat mukoadhesif cabotegravir gel vaginal termosensitif–mukoadhesif berbasis Pluronic® F127-F68 dan HPMC.
3. Untuk mengetahui konsentrasi PEG 400 yang menghasilkan formula optimal cabotegravir gel vaginal termosensitif–mukoadhesif berbasis Pluronic® F127-F68 dan HPMC yang optimal.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 HIV (*Human Immunodeficiency Virus*)

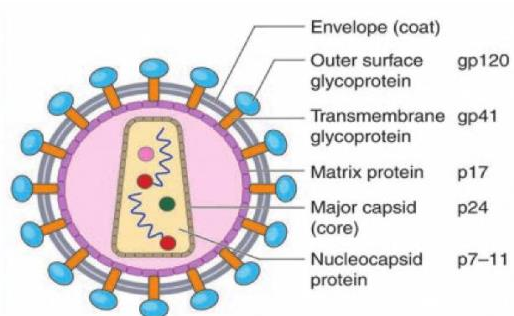
II.1.1 Definisi

HIV merupakan virus yang termasuk dalam genus *Lentivirus* dan bagian dari family *Retroviridae*. HIV dapat membuat salinan DNA dari RNA sehingga disebut retrovirus, karena dapat membalikkan proses yang biasa (Beck-Sague and Beck, 2004; Sepulveda-Crespo *et al.*, 2019). HIV terbagi menjadi dua bentuk yang berbeda secara genetik, yaitu HIV-1 dan HIV-2. 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 perkembangan untuk menjadi AIDS yang lebih rendah (Nyamweya *et al.*, 2013). Sistem kekebalan tubuh manusia mengalami penurunan akibat infeksi HIV dan dapat mengakibatkan terjadinya AIDS 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 80-150 nm yang terdiri atas membran *lipid bilayer* yang

membungkus nukleokapsid (inti). Matriks protein p17 menyelubungi *envelope* virus pada bagian dalam, sedangkan protein kapsid p24 menyelubungi *genome* virus (Sepulveda-Crespo *et al.*, 2019). HIV-1 memiliki 9.8 kB *positive-sense RNA genome* yang mengkode 9 jenis protein, yakni 3 protein struktural (Gag, Pol, Env) dan 6 protein aksesori (Tat, Rev, Nef, Vpr, Vif, Vpu) (Rossi *et al.*, 2021). HIV juga mengandung enzim protease, *reverse transcription*, dan integrase. Enzim protease berfungsi menghancurkan poliprotein virus untuk membentuk protein fungsional baru. *Reverse transcription* berfungsi mengkatalisis konversi RNA virus menjadi DNA virus dan enzim integrase yang berperan dalam masuknya DNA virus ke dalam nukleus inang (Kaur *et al.*, 2020; Zulfiqar *et al.*, 2017).



Gambar 1. Struktur HIV (Beck-Sague and Beck, 2004)

II.1.3 Siklus Hidup HIV

Infeksi HIV pada sel target disebabkan karena interaksi HIV dengan reseptor dan koreseptor sel host. CD4 merupakan reseptor HIV, sedangkan CCR5 dan CXCR4 merupakan koreseptor HIV. Glikoprotein selubung virus (gp120) akan berikatan dengan permukaan sel CD4⁺ dan salah satu dari dua molekul reseptor kemokin (CC) (CXCR4 atau CCR5)

(Naif, 2013). Siklus hidup HIV-1 merupakan interaksi sekuensial antara virus dengan sel host yang terdiri atas 6 tahap, yakni:

1. HIV-1 berikatan dengan sel host melalui interaksi gp120 dengan CD4 pada permukaan sel host.
2. Fusi HIV ke dalam sel host dan melepaskan *viral core* ke sitoplasma.
3. *Reverse transcription* mengkatalisis pembentukan *double stranded* DNA dari RNA virus
4. DNA virus yang terbentuk kemudian masuk dalam nucleus dan diintegrasikan dalam DNA host dengan bantuan enzim integrase.
5. DNA terintegrasi kemudian mengalami transkripsi dan translasi membentuk RNA virus dan polipeptida, kemudian diubah menjadi protein fungsional oleh enzim protease.
6. Protein virus dan RNA kemudian digabung dan dilepaskan dari sel host serta mengalami maturasi membentuk virus HIV baru.

II.2 Vagina

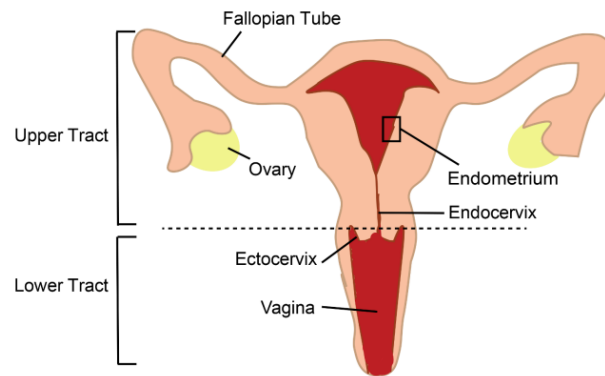
Saluran genital wanita terbagi menjadi 2 yaitu saluran genital bagian atas dan bagian bawah. Saluran genital atas terdiri atas *endocervix*, *endometrium*, dan *tuba fallopi*, sedangkan saluran genital bawah terdiri atas vagina dan *ectocervix* (Rodriguez-Garcia *et al.*, 2021). Vagina merupakan organ reproduksi wanita yang terletak diantara rektum, uretra, dan kandung kemih. Vagina memiliki beberapa fungsi seperti tempat keluarnya darah saat menstruasi, tempat masuknya cairan

seminal, dan merupakan organ dalam proses persalinan. Vagina terdiri atas dinding anterior dan posterior. Bagian anterior memiliki panjang 6 – 8 cm, sedangkan bagian posterior memiliki panjang hingga 14 cm. Diameter vagina berkisar antara 2.4-6.5 cm dan diameter terbesar terdapat pada kedalaman vagina 2-5 cm dari introitus. Dinding vagina tersusun atas lapisan *stratified squamous epithelium* yang terus beregenerasi selama masa premenopause dan memberikan lapisan perlindungan bagi vagina (Ferguson and Rohan, 2008). Saluran genital wanita dan mukosa vagina ditunjukkan pada gambar 2 dan 3.

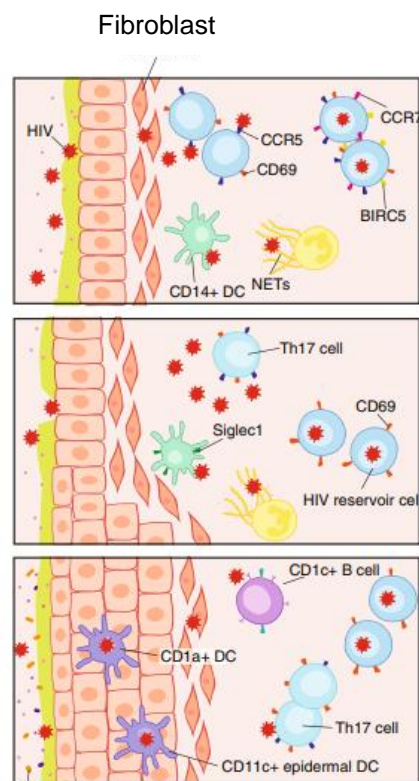
Mukosa vagina wanita terdiri atas air, musin, glukoprotein, protein plasma, enzim, asam amino, kolestrol, lipid, dan ion inorganik yang memiliki peranan penting dalam absorpsi obat serta tempat kerja obat. Pada vagina juga terdapat cairan vagina yang berasal dari sekresi kelenjar *cervical vestibular*, transudat plasma, dan cairan endometrial. Cairan vagina dapat menjadi target penghantaran obat dan pelindung vagina. Jumlah, konsistensi, dan karakteristik cairan vagina dipengaruhi oleh siklus menstruasi dan umur (das Neves and Bahia, 2006; Rohan and Sassi, 2009).

pH vagina normal berada pada rentang 4.5-5.5. Kondisi ini diatur oleh keberadaan flora normal vagina yaitu *Lactobacillus*. Selain menjaga pH vagina, *Lactobacillus* juga berperan penting dalam mekanisme pertahanan vagina terhadap mikroorganisme patogen dengan

memproduksi hidrogen peroksida dan bakteriosin untuk melindungi vagina (das Neves and Bahia, 2006).



Gambar 2. Saluran genital wanita (Rodriguez-Garcia, 2020)



Gardnerella

Gambar 3. Mukosa vagina (Rodriguez-Garcia et al., 2021)

Pengujian sediaan vagina secara *ex vivo* dapat dilakukan menggunakan mukosa vagina babi yang memiliki kemiripan struktur,

morfologi, dan sifat permeabilitas dengan vagina manusia. Selain itu, mukosa vagina babi juga murah, mudah diperoleh dan ditangani (Squier *et al.*, 2008).

II.3 Gel Termosensitif

Gel termosensitif merupakan salah satu sistem pembentukan gel secara *in situ*. Gel termosensitif memiliki wujud cair pada suhu ruang, namun dengan stimulus berupa perubahan temperatur, akan menyebabkan gelasi *in situ* membentuk gel (M.A. Fathalla *et al.*, 2017). Gel termosensitif memiliki gugus hidrofilik dan hidrofobik dalam strukturnya. Fenomena termosensitif terjadi akibat interaksi antara kedua gugus tersebut. Perubahan temperatur akan mengubah interaksi gugus hidrofilik dan hidrofobik pada polimer dengan molekul air. Hal tersebut berdampak pada perubahan kelarutan dari *cross-linked network* dan menyebabkan pembentukan gel (Huang *et al.*, 2019).

Gel termosensitif dibagi menjadi 2 jenis:

1. *Negatively thermosensitive*

Gel termosensitif yang mengalami perubahan menjadi gel ketika terjadi peningkatan temperatur di atas *lower critical solution temperature* (LCST). Contoh polimer *negatively thermosensitive* yaitu Pluronic®.

2. *Positively thermosensitive*

Gel termosensitif yang mengalami perubahan menjadi gel ketika temperatur diturunkan dibawah *upper critical solution temperature* (UCST). Contoh polimer *positively thermosensitive* yaitu agarose dan gelatin.

Berikut merupakan keuntungan dari penggunaan gel *in situ* termosensitif (Mohanty *et al.*, 2018):

- Memudahkan penggunaan melalui rute vagina
- Dapat memberikan pelepasan obat yang terkontrol
- Mengurangi frekuensi administrasi sediaan
- Meningkatkan bioavailabilitas obat

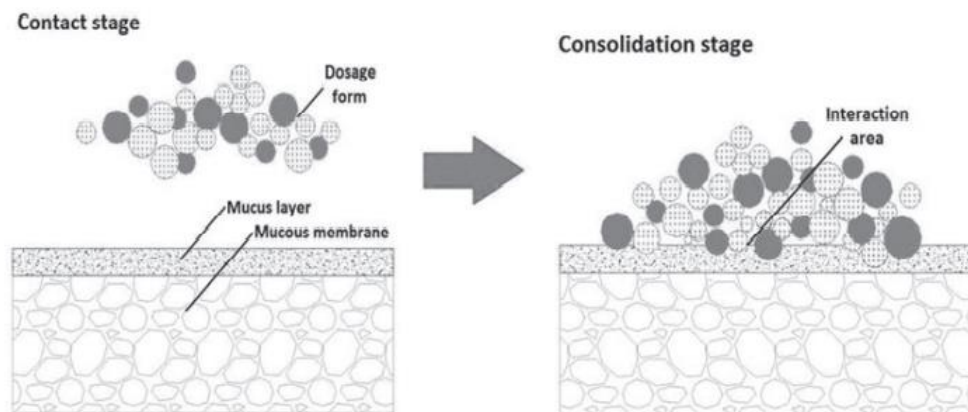
II.4 Gel Mukoadhesif

Gel mukoadhesif merupakan bentuk sediaan gel yang dapat melokalisasi obat pada bagian tertentu dan meningkatkan waktu tinggal obat pada mukosa (Rençber *et al.*, 2017). Pada sediaan mukoadhesif, polimer melekat pada permukaan mukus (substrat). 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 perlu memiliki beberapa karakteristik, antara lain (Regina *et al.*, 2012):

- Bersifat non-toksik dan tidak diabsorpsi melalui membran mukosa
- Tidak mengiritasi
- Mampu membentuk ikatan non-kovalen dengan mukosa yang kuat
- Mampu melekat pada membran mukosa

- Mudah dicampur dengan bahan obat dan tidak mengganggu pelepasan obat
- Tidak mengalami dekomposisi saat penyimpanan



Gambar 4. Mekanisme mukoadhesif (Regina *et al.*, 2012)

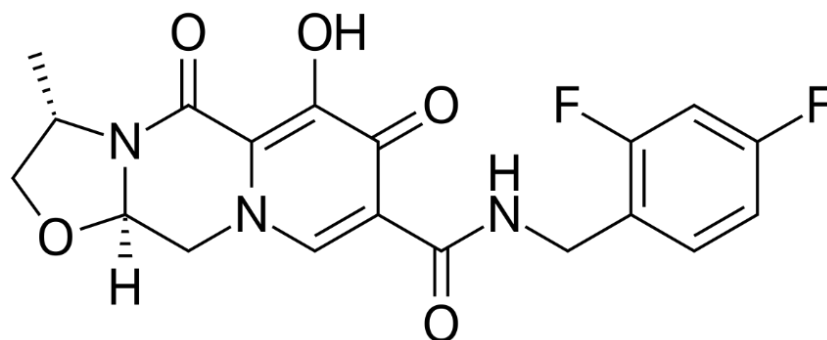
Mekanisme mukoadhesif terjadi melalui dua tahap, yaitu *contact stage* dan *consolidation stage*. Pada *contact stage*, formulasi mukoadhesif mulai kontak dan menyebar pada membran mukus. Pada *consolidation stage*, formula mukoadhesif kemudian berikatan dengan membran mukus melalui ikatan *van der Waals* maupun ikatan hidrogen. Selain itu terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi sifat mukoadhesif, yakni berat molekul, kapasitas ikatan hidrogen, fleksibilitas polimer, hidrasi, dan konsentrasi polimer yang digunakan (Boddupalli *et al.*, 2010).

II.5 Uraian Bahan

II.4.1 Cabotegravir

Cabotegravir ($C_{19}H_{17}F_2N_3O_5$) memiliki bobot molekul 405,36 dan berbentuk seperti bubuk kristal yang berwarna putih hingga putih pucat. Cabotegravir praktis tidak larut di bawah pH 9 dan sedikit larut di atas pH

10 dalam media berair (European Medicine Agency, 2020; Mcpherson *et al.*, 2018). Cabotegravir merupakan obat antiretroviral (ARV) golongan inhibitor transfer untai integrase (INSTI) generasi kedua, dari kelas *carbamoyl pyridone*, dan merupakan analog dari dolutegravir. Cabotegravir memiliki ketahanan yang lebih baik terhadap resistensi jika dibandingkan dengan obat generasi pertama INSTI (raltegravir dan elvitegravir). Cabotegravir memiliki sifat antivirus yang kuat terhadap HIV. Selain itu, obat golongan INSTI lainnya sering dikaitkan dengan efek samping berupa kenaikan berat badan dan lingkaran pinggang. Namun, hal tersebut tidak terjadi pada penggunaan cabotegravir (Kovač and Časar, 2020).

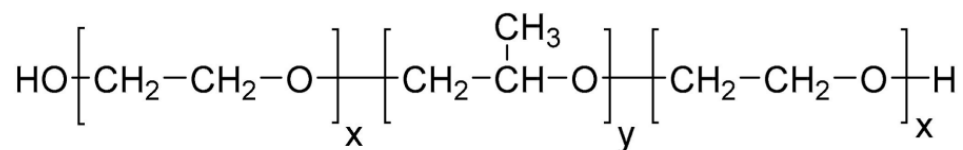


Gambar 5. Struktur Cabotegravir (Hassounah *et al.*, 2017)

Cabotegravir saat ini tersedia dalam bentuk sediaan yang melalui rute oral dan parenteral. Sediaan oral tersedia dalam bentuk tablet 30 mg, sedangkan sediaan parenteral tersedia dalam bentuk injeksi nanosuspensi 200 mg/mL (Patel *et al.*, 2019; Trezza *et al.*, 2015). Konsentrasi cabotegravir yang terhantarkan ke jaringan vagina apabila diberikan melalui rute oral dan parenteral cukup rendah. Hal ini kemungkinan

disebabkan tingginya ikatan protein plasma cabotegravir (>99%) dan rendahnya volume distribusi cabotegravir (Radzio-basu *et al.*, 2019; Trezza *et al.*, 2015).

II.4.2 Pluronic®



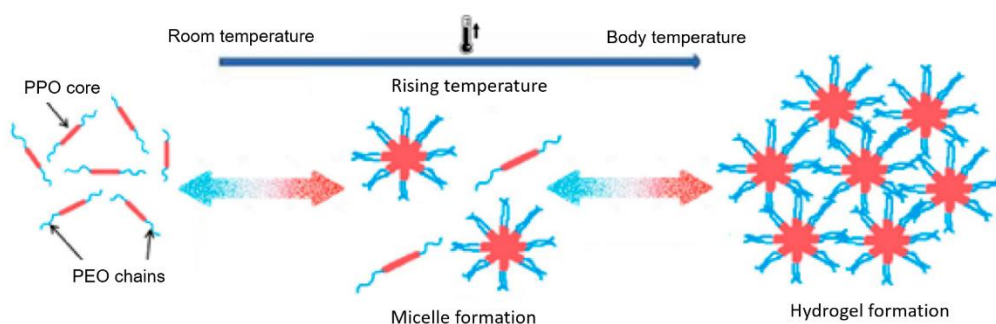
Gambar 6. Struktur Pluronic® (Russo and Villa, 2019)

Pluronic® merupakan kopolimer tri-block yang larut dalam air. Pluronic® terdiri atas dua monomer inti yaitu *Polyethylene Oxide* (PEO) dan *Polypropylene Oxide* (PPO). PEO bersifat hidrofilik, sedangkan PPO bersifat hidrofobik. Pluronic® memiliki susunan PEO-PPO-PEO. Pluronic® berbentuk butiran putih, seperti lilin, dan mengalir bebas. Pluronic® tidak memiliki rasa, tidak berbau, dan dapat larut dalam air. Pluronic® memiliki beberapa bentuk dan hal tersebut digunakan dalam penamaan Pluronic®, yakni *Liquid* (L), *Paste* (P), dan *Flakes* (F). Setiap jenis Pluronic® memiliki rasio PEO dan PPO yang berbeda (Rowe *et al.*, 2009; Russo and Villa, 2019).

Pluronic® F127 dan F68 merupakan 2 jenis Pluronic® yang paling banyak digunakan dalam sistem penghantaran obat. Pluronic® F127 memiliki berat molekul 12.600 dengan titik leleh 56°C. Pluronic® F127 memiliki 70% gugus PEO. Selanjutnya, Pluronic® F68 memiliki berat molekul 8400 dengan titik leleh 52°C. Pluronic® F68 memiliki 80% gugus

PEO (Chen *et al.*, 2021). Kombinasi Pluronic[®] F127 dan F68 dilakukan untuk memperbaiki suhu gelasi dari sediaan gel termosensitif (Al Khateb *et al.*, 2016).

Pluronic[®] memiliki karakteristik termosensitif. Hal tersebut disebabkan Pluronic[®] dapat berubah dari molekul blok kopolimer (unimer) menjadi misel. Terdapat dua parameter penting dalam proses miselisasi, yakni *critical micelle concentration* (CMC) dan *critical micelle temperature* (CMT). Apabila konsentrasi Pluronic[®] berada diatas CMC, maka akan terjadi miselisasi. Begitu pula halnya apabila Pluronic[®] pada konsentrasi tertentu mengalami kenaikan temperatur diatas CMT (Bonacucina *et al.*, 2011; Chen *et al.*, 2021).



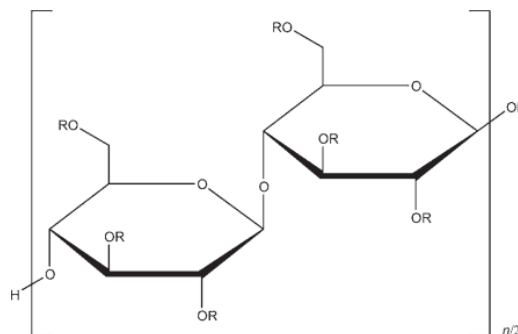
Gambar 7. Mekanisme gelasi Pluronic[®] (Russo and Villa, 2019)

Dalam larutan air, blok PPO dan PEO larut dan bersifat sebagai unimer. PEO dan PPO berikatan dengan air melalui ikatan hidrogen. Ketika terjadi kenaikan temperatur, ikatan hidrogen menjadi putus dan mengakibatkan gugus PPO tidak larut. Hal tersebut menyebabkan agregasi gugus PPO dan mengarah pada pembentukan misel ketika nilai

CMC/CMT tercapai. Misel yang terbentuk memiliki inti PPO yang bersifat hidrofobik dan outer shell PEO yang bersifat hidrofilik (Liu *et al.*, 2015).

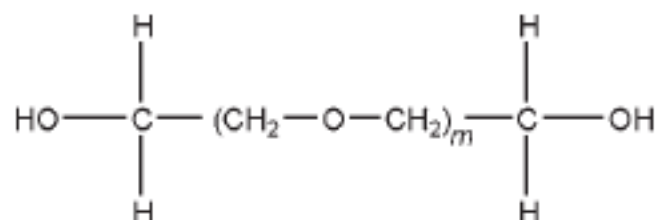
II.4.3 Hidroksipropil Metil Selulosa (HPMC)

Hidroksipropil metil selulosa (HPMC) berbentuk serbuk putih, tidak berbau, dan tidak berasa. Larutan berair HPMC 2% memiliki pH 5.0-8.0. HPMC larut dalam air dingin (Rowe *et al.*, 2009). HPMC merupakan polimer mukoadhesif yang kuat, memiliki karakteristik yang baik, toksisitas rendah, tidak menyebabkan iritasi, bersifat kompatibel dan stabil pada pH vagina (Rençber *et al.*, 2017). Sifat mukoadhesif HPMC terjadi karena ikatan hidrogen antara gugus asam karboksilat pada HPMC dengan glikoprotein pada mukosa (Permana *et al.*, 2021b)



Gambar 8. Struktur HPMC (Rowe *et al.*, 2009)

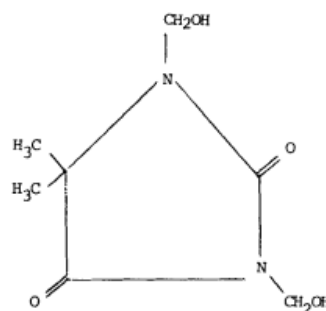
II.4.4 PEG (Poly(ethylene) glycol)



Gambar 9. Struktur PEG (Rowe *et al.*, 2009)

PEG merupakan bahan hidrofilik yang stabil dan tidak mengiritasi kulit. PEG merupakan polimer adisi etilen oksida dan air yang memiliki bentuk yang berbeda-beda berdasarkan nilai bobot molekulnya (BM). PEG 400 memiliki wujud cair dengan karakteristik jernih, tidak berwarna atau sedikit berupa cairan kental berwarna kuning, serta memiliki sedikit bau dan rasa pahit. Secara kimiawi, PEG stabil di udara dan dalam larutan. PEG juga tidak mendukung pertumbuhan mikroba dan tidak menjadi tengik. Pada pengaplikasiannya, PEG telah banyak digunakan dalam berbagai formulasi farmasi, termasuk parenteral, topikal, oftalmik, oral, dan rektal (Rowe *et al.*, 2009). PEG 400 telah banyak digunakan sebagai *permeation enhancer* dalam sediaan semi solid (D'souza and Shegokar, 2016; S. Shah *et al.*, 2013).

II.4.5 DMDM Hidantoin



Gambar 10. Struktur DMDM Hidantoin (Liebert, 1988)

DMDM hidantoin (Dimetilol Dimetil Hidantoin) merupakan pengawet yang biasa digunakan dalam produk farmasi. DMDM hidantoin memiliki wujud berupa cairan tidak berwarna dan agak berbau. Konsentrasi efektif DMDM hidantoin yang digunakan sebagai pengawet yakni pada

konsentrasi 0,1-1%. DMDM hidantoin memiliki aktivitas antimikroba spektrum luas, baik bakteri Gram positif maupun Gram negatif, serta terhadap kapang dan khamir. Pengawet ini stabil pada berbagai kondisi pH dan suhu (Liebert, 1988).

BAB III

METODE PENELITIAN

III.1 Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan antara lain alat-alat gelas (Pyrex[®]), anak timbangan, timbangan analitik (Sartorius[®]), timbangan gram kasar, *magnetic stirrer*, mikropipet (Mettler[®]), sonikator, spektrofotometer UV-Vis (Dynamica XB-10 *Single Beam*), pH meter (PL-700[®] Tipe PC), pipet tetes, vortex, viskometer *Brookfield* (NDJ-5S Viscometer).

Bahan-bahan yang digunakan antara lain asam asetat (CH₃COOH), asam klorida (HCl), asam laktat, *aquadest*, Cabotegravir (*ViiV Healthcare*, USA), DMDM hidantoin, gliserol, glukosa, hidroksi propil metil selulosa (HPMC), kalium hidroksida (KOH), kalsium hidroksida Ca(OH)₂, metanol, mukosa vagina babi, natrium klorida (NaCl), *Poly(ethylene) glycol* 400 (PEG 400), Pluronic[®] F127 (BASF), Pluronic[®] F68 (BASF), dan urea.

III.2 Metode Kerja

III.2.1 Penyiapan Cairan Vagina Buatan

Cairan vagina buatan disiapkan dengan menimbang 5 gram glukosa, 3.51 gram natrium klorida (NaCl), 3 gram asam laktat, 1.4 gram kalium hidroksida (KOH), 1 gram asam asetat (CH₃COOH), 0.4 gram urea, 0.222 gram kalsium hidroksida Ca(OH)₂, dan 0.16 gram gliserol. Bahan-bahan yang telah ditimbang kemudian dilarutkan dalam Erlenmeyer. Kemudian, dilakukan pengukuran pH dan di *adjust* hingga mencapai pH 4.2

menggunakan HCl 0.1 N, lalu dicukupkan hingga 1 L menggunakan *aquadest* (Das Neves *et al.*, 2012; Owen and Katz, 1999).

III.2.2 Pengambilan Mukosa Vagina Babi

Mukosa vagina babi diambil melalui proses pembedahan lalu dibilas sedikit dengan air dan didinginkan pada suhu -20°C . Mukosa vagina babi kemudian disimpan pada wadah tertutup rapat sampai pengujian selanjutnya (Schwarz *et al.*, 2013).

III.2.3 Analisis Cabotegravir

II.2.3.1 Pembuatan Larutan Stok Cabotegravir

Sebanyak 10 mg cabotegravir ditimbang dan dimasukkan ke dalam labu tentukur berukuran 10 mL. Setelah itu dilarutkan hingga tanda batas menggunakan metanol sehingga diperoleh konsentrasi 1000 bpj.

II.2.3.2 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Cabotegravir dalam Pelarut Metanol

Larutan *stock* cabotegravir dicuplik sebanyak $50\mu\text{L}$ dan dimasukkan ke dalam labu tentukur berukuran 5 mL, kemudian dilarutkan menggunakan metanol hingga tanda batas (konsentrasi 10 bpj). Setelah itu, serapan larutan diukur menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm. Panjang gelombang maksimum ditentukan berdasarkan serapan tertinggi pada sampel.

II.2.3.3. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Cabotegravir dalam Cairan Vagina Buatan-Metanol 20%

Cairan vagina buatan-metanol 20% dibuat dengan mencampurkan 800 mL cairan vagina buatan dan 200 mL metanol. Larutan *stock* cabotegravir dicuplik sebanyak 50 μ L dan dimasukkan ke dalam labu tentukur berukuran 5 mL, kemudian dilarutkan menggunakan cairan vagina buatan-metanol 20% hingga tanda batas (konsentrasi 10 bpj). Setelah itu, serapan larutan diukur menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm. Panjang gelombang maksimum ditentukan berdasarkan serapan tertinggi pada sampel.

III.2.3.4 Pembuatan Kurva Baku Cabotegravir dalam Metanol

Larutan *stock* cabotegravir diencerkan menjadi konsentrasi 100 bpj, kemudian dicuplik masing-masing sebanyak 800, 400, 200, 100, 50, dan 25 μ L. Cuplikan lalu dimasukkan ke dalam labu tentukur berukuran 5 mL dan dicukupkan hingga tanda batas menggunakan metanol sehingga diperoleh konsentrasi 16, 8, 4, 2, 1, dan 0.5 bpj. Masing-masing konsentrasi larutan lalu diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum yang telah ditentukan sebelumnya dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Hubungan antara serapan terhadap konsentrasi kemudian diplot kedalam bentuk kurva.

III.2.3.5 Pembuatan Kurva Baku Cabotegravir dalam Cairan Vagina Buatan-Metanol

Larutan *stock* cabotegravir diencerkan menjadi konsentrasi 100 bpj, kemudian dicuplik masing-masing sebanyak 800, 400, 200, 100, 50, dan 25 μ L. Cuplikan lalu dimasukkan ke dalam labu tentukur berukuran 5 mL

dan dicukupkan hingga tanda batas menggunakan cairan vagina buatan-metanol 20% sehingga diperoleh konsentrasi 16, 8, 4, 2, 1, dan 0.5 bpj. Masing-masing konsentrasi larutan lalu diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum yang telah ditentukan sebelumnya dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Hubungan antara serapan terhadap konsentrasi kemudian diplot kedalam bentuk kurva.

III.2.4 Formulasi Gel Termosensitif-Mukoadhesif

Formula gel termosensitif-mukoadhesif dibuat dengan metode dingin yang dimodifikasi. Pluronic® F127 dan F68 ditambahkan ke dalam *aquadest* dingin (4°C) sambil terus diaduk menggunakan *magnetic stirrer*. Campuran kemudian didiamkan dalam kulkas hingga diperoleh campuran yang jernih. HPMC kemudian ditambahkan ke dalam campuran, kemudian didiamkan selama 1 x 24 jam di dalam kulkas. Cabotegravir dicampurkan dengan PEG 400 dalam lumpang. Campuran polimer dan DMDM hidantoin kemudian ditambahkan dan diaduk hingga homogen (Güven *et al.*, 2010; Permana *et al.*, 2020). Formula gel termosensitif-mukoadhesif dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Formula gel termosensitif-mukoadhesif cabotegravir

Bahan	Komposisi (%b/b)				
	F1	F2	F3	F4	F5
Cabotegravir	1	1	1	1	1
Pluronic® F-127	16	16	16	16	16
Pluronic® F-68	6	6	6	6	6
HPMC	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
PEG 400	-	2,5	5	10	15
DMDM					
Hidantoin	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Aquadest			hingga 100		

III.2.5 Karakterisasi Gel Termosensitif-Mukoadhesif

III.2.5.1 Organoleptis

Gel termosensitif-mukoadhesif yang telah dibuat kemudian dicek bentuk fisiknya dengan melihat tekstur, warna, homogenitas secara langsung.

III.2.5.2 Pengukuran pH

pH gel termosensitif-mukoadhesif diukur menggunakan pH meter. Pengukuran dilakukan pada suhu ruang dengan memasukkan elektroda ke dalam sediaan gel (Aiyalu *et al.*, 2016).

III.2.5.3 Viskositas

Viskositas gel termosensitif-mukoadhesif diukur dengan viskometer *Brookfield* menggunakan spindel dan kecepatan yang sesuai. Pengukuran dilakukan pada 3 kondisi, yakni suhu penyimpanan (4°C), suhu ruang (25°C) dan suhu fisiologis vagina (37°C). Pengukuran viskositas pada suhu penyimpanan (4°C) dan suhu ruang (25°C) dilakukan menggunakan viskometer *Brookfield* LV spindel 63 dengan kecepatan 60 rpm, sedangkan pengukuran pada suhu fisiologis vagina (37°C) dilakukan menggunakan viskometer *Brookfield* RV spindel 7 dengan kecepatan 50 rpm (Aiyalu *et al.*, 2016; Permana *et al.*, 2021a).

III.2.5.4 Reologi

Reologi gel termosensitif-mukoadhesif ditentukan menggunakan viskometer *Brookfield* menggunakan spindel 7 pada kecepatan 5, 10, 20, 50, dan 100 rpm. Pengukuran dilakukan pada suhu fisiologis vagina

(37°C). Hasil pengukuran kemudian diolah menjadi sebuah grafik, sehingga dapat ditentukan jenis aliran dari sediaan gel termosensitif-mukoadhesif tersebut (Solar and Gunasekaran, 2010).

III.2.5.5 Suhu Gelasi

Penentuan suhu gelasi dilakukan menggunakan metode tabung reaksi yang dimodifikasi oleh Khattab *et al.* (2019). Sebanyak 2 mL formula gel diambil dan dimasukkan ke dalam tabung reaksi. Setelah itu tabung reaksi dimasukkan ke dalam air dengan suhu 20°C yang dinaikkan secara bertahap hingga suhu 65°C. Tabung reaksi pada masing-masing formula diamati secara visual setiap kenaikan suhu 1°C. Suhu saat gel tidak lagi bergerak ketika tabung reaksi dibalik 90° dicatat sebagai suhu gelasi formula gel.

III.2.6 Kekuatan Mukoadhesif

Kekuatan mukoadhesif gel diukur dengan menggunakan metode timbangan yang dimodifikasi (Gambar 11). Pengukuran kekuatan mukoadhesif gel dilakukan pada suhu fisiologis vagina (37°C). Mukosa vagina babi direndam dalam cairan vagina buatan, kemudian ditempelkan pada permukaan vial atas dan bawah yang terdapat pada sisi kiri timbangan. Sediaan gel sebanyak 1 g diletakkan diantara kedua mukosa vagina babi. Pada sisi kanan timbangan, beban seberat 1 gram ditambahkan tiap 30 detik. Penambahan beban dihentikan ketika kedua vial pada sisi kiri timbangan terpisah (Galgatte *et al.*, 2014; Manna *et al.*,

2016). Kekuatan mukoadhesif dapat dihitung menggunakan persamaan berikut:

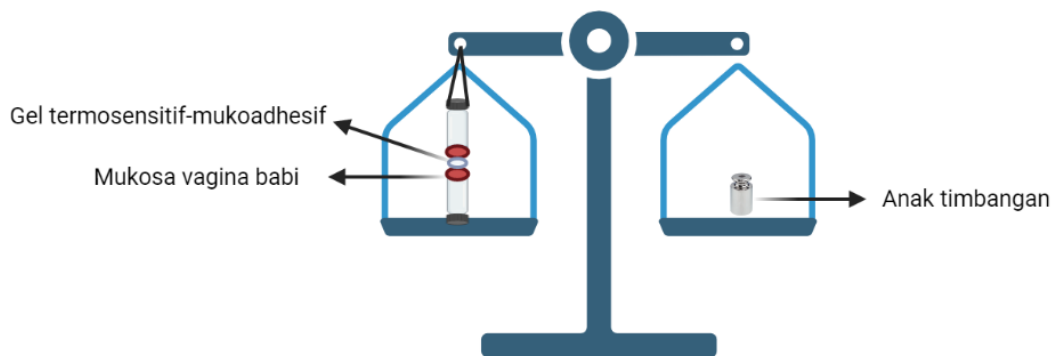
$$\text{Kekuatan mukoadhesif (dyne/cm}^2\text{)} = \frac{m \times g}{A} \quad (1)$$

Dimana:

m = berat yang dibutuhkan untuk mengeluarkan gel dari mukosa vagina (gram)

g = percepatan gravitasi (980 m/s^2)

A = luas permukaan mukosa yang terpapar (cm^2).



Gambar 11. Uji kekuatan mukoadhesif gel termosensitif - mukoadhesif

III.3 Pengumpulan Data dan Analisis Data

Data hasil penelitian yang diperoleh kemudian akan ditabulasi dan dianalisis dengan pendekatan statistik menggunakan aplikasi *IBM SPSS Statistic*® V21. Evaluasi pH, viskositas, suhu gelasi, kekuatan mukoadhesif, permeasi, dan retensi secara *ex vivo* dianalisis menggunakan metode *One Way Anova*. Selain itu, data yang diperoleh juga diolah ke dalam bentuk grafik menggunakan aplikasi *GraphPad Prism*®.

III.4. Pembahasan Hasil dan Kesimpulan

Pembahasan akan diolah dan disusun berdasarkan hasil analisis data serta kesimpulan diperoleh dari hasil pembahasan.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

IV. 1 Formulasi Gel Termosensitif-Mukoadhesif

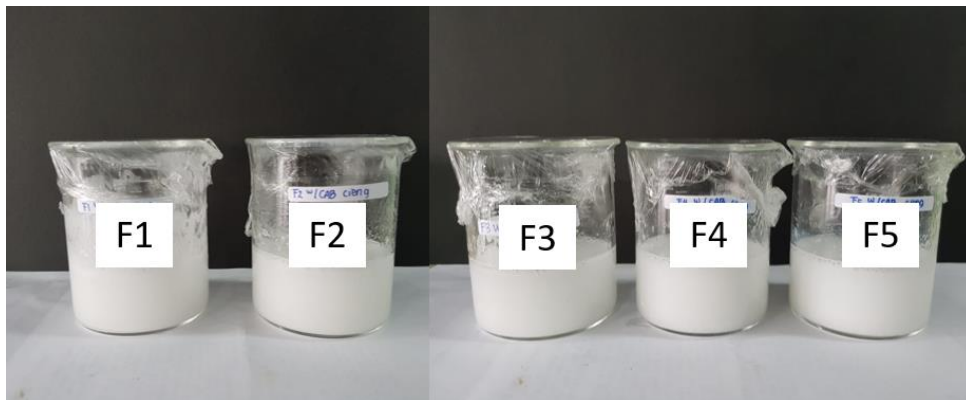
Pada hasil orientasi yang telah dilakukan, penggunaan Pluronic® F127 sebanyak 16% b/b dan Pluronic® F68 sebanyak 6% b/b mampu menghasilkan suhu gelasi yang sesuai dengan suhu vagina. Oleh karena itu, rasio tersebut digunakan pada penelitian ini. Pluronic® memiliki sifat mukoadhesif yang rendah, sehingga HPMC digunakan untuk memperbaiki hal tersebut (Rençber *et al.*, 2017). Terdapat 5 formulasi sediaan gel yang dikembangkan dengan menggunakan PEG 400 sebagai *permeation enhancer* untuk mendukung permeasi cabotegravir. Formula gel tersebut yakni tanpa PEG (F1), PEG 2,5% b/b (F2), PEG 5% b/b (F3), PEG 10% b/b (F4), dan PEG 15% b/b (F5).

IV.2 Karakterisasi Gel Termosensitif-Mukoadhesif

IV.2.1 Uji Organoleptis

Sediaan yang telah diformulasi kemudian diamati secara organoleptis. Berdasarkan hasil pengujian organoleptis menunjukkan bahwa semua formula gel berwarna putih, homogen, dan tidak berbau. Penampilan fisik gel termosensitif-mukoadhesif cabotegravir yang berwarna putih disebabkan karena cabotegravir tidak larut ke dalam basis gel (Pluronic® F127-F68 dan HPMC) yang digunakan, sehingga cabotegravir hanya terdispersi secara merata dalam basis gel. Selain itu,

dari pengujian organoleptis ini juga dapat dilihat bahwa semakin meningkatnya konsentrasi PEG 400, sediaan gel yang dihasilkan juga semakin tampak homogen. Hal tersebut dikarenakan PEG 400 dapat meningkatkan kelarutan dari cabotegravir. Sediaan gel termosensitif-mukoadhesif cabotegravir dapat dilihat pada Gambar 13.

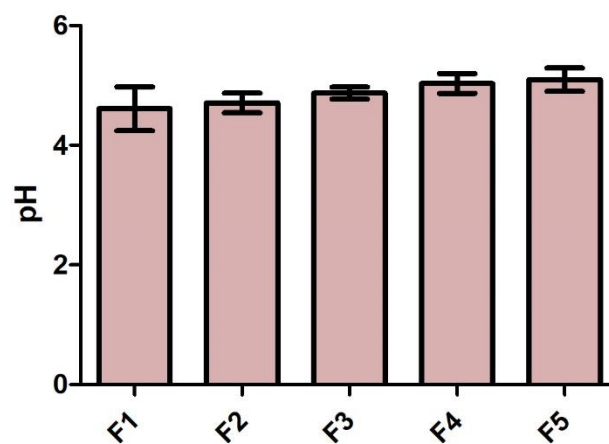


Gambar 13. Sediaan gel termosensitif-mukoadhesif

IV.2.2 Uji pH

Pengujian pH pada penelitian ini menggunakan pH meter. pH merupakan salah satu parameter penting yang perlu diperhatikan untuk menghindari terjadinya iritasi atau rasa perih yang dihasilkan karena aplikasi sediaan gel. pH fisiologis normal vagina berkisar antara 4.5-5.5 (das Neves and Bahia, 2006). Hasil pengujian pada sediaan gel termosensitif-mukoadhesif menunjukkan pH sediaan yakni 4.61 ± 0.367 , 4.71 ± 0.167 , 4.87 ± 0.101 , 5.03 ± 0.166 , dan 5.10 ± 0.193 secara berturut-turut pada F1, F2, F3, F4, dan F5. Hal tersebut menandakan pH sediaan berada pada rentang pH normal vagina. PEG memiliki pH 4-7 (Rowe *et al.*, 2009). Dari hasil pengujian juga terlihat bahwa semakin meningkatnya

konsentrasi PEG 400 dalam formulasi, maka pH sediaan juga mengalami peningkatan. Selanjutnya, berdasarkan hasil analisis statistik diperoleh bahwa pH formula F1-F5 berbeda tidak signifikan ($p>0,05$). Diagram hasil uji pH sediaan gel termosensitif-mukoadhesif dapat dilihat pada Gambar 14.

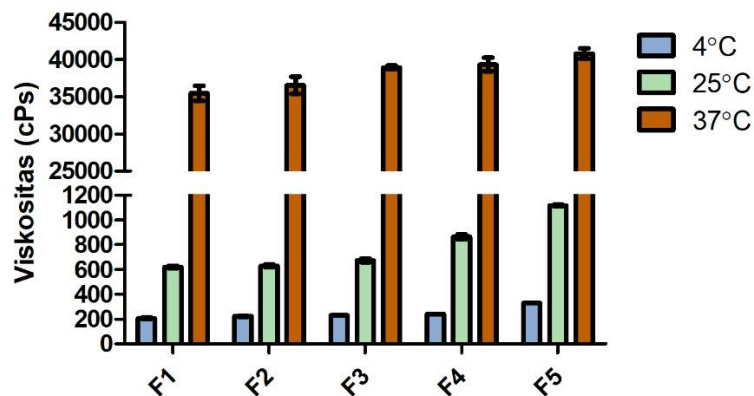


Gambar 14. Diagram uji pH (rata-rata ± SD, n=3)

IV.2.3 Uji Viskositas

Pada penelitian ini, pengujian viskositas dilakukan dengan menggunakan viskometer *Brookfield* dengan spindel 7. Pengujian viskositas dilakukan pada 3 kondisi suhu yang berbeda, yakni 4°C, 25°C, dan 37°C. Hal ini dilakukan untuk mengetahui perbedaan viskositas gel saat penyimpanan, saat evaluasi sediaan gel, dan saat gel telah diaplikasikan dalam vagina (Abd Allah *et al.*, 2019). Viskositas sediaan yang diinginkan yakni yang dapat mengalir pada suhu 4°C dan 25°C untuk memudahkan proses aplikasi gel, dan berubah menjadi gel pada suhu fisiologis vagina (viskositas meningkat) (Permana *et al.*, 2021b). Diagram hasil uji viskositas dari gel termosensitif-mukoadhesif cabotegravir dapat

dilihat pada Gambar 15.



Gambar 15. Diagram uji viskositas (rata-rata \pm SD, n=3)

Data hasil pengujian viskositas pada suhu 4°C menunjukkan viskositas gel berada pada rentang 206-330 cPs. Selanjutnya dari hasil analisis statistik diperoleh bahwa viskositas F1 berbeda secara signifikan terhadap semua formula ($p < 0.05$), sedangkan antara F2 dan F3 diperoleh viskositas yang berbeda secara tidak signifikan ($p > 0.05$). Pada pengujian di suhu 25°C, diperoleh viskositas gel berada pada rentang 620-1116,67 cPs. Berdasarkan analisis statistik diperoleh bahwa viskositas F1 dan F2 berbeda tidak signifikan ($p > 0.05$), sedangkan viskositas antara F1, F3, F4, dan F5 berbeda secara signifikan ($p < 0.05$).

Pada pengujian suhu 37°C, viskositas gel yang diperoleh yaitu 35.466,67-40.800 cPs. Antara formula F1-F2 diperoleh viskositas gel yang berbeda tidak signifikan ($p > 0.05$). Hasil yang serupa juga diperoleh pada formula F3, F4, F5. Namun, antara formula F1-F2 dan F3-F5 diperoleh viskositas yang berbeda secara signifikan ($p < 0.05$).

Berdasarkan hasil pengujian viskositas gel termosensitif-mukoadhesif diperoleh hasil bahwa semua formula gel memenuhi

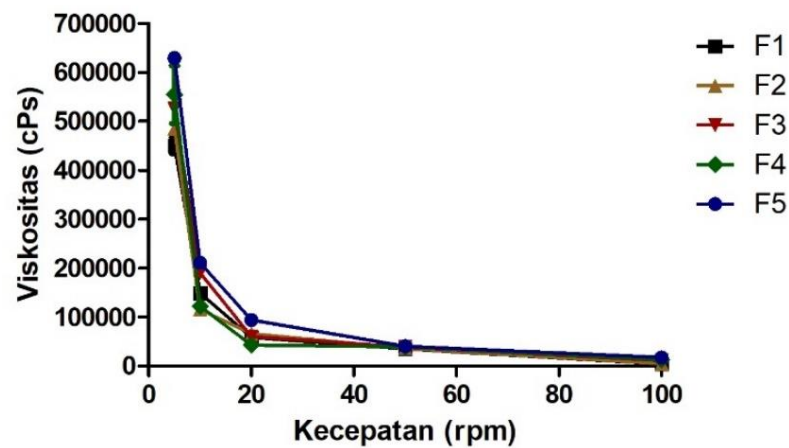
viskositas yang diinginkan yang dilihat dari formula memiliki viskositas rendah pada suhu 4°C dan 25°C, serta viskositas tinggi pada suhu 37°C. Hasil pengujian di semua suhu menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi PEG 400 dalam formulasi gel akan menghasilkan viskositas yang semakin meningkat pula. Data hasil uji viskositas dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil uji viskositas gel termosensitif-mukoadhesif cabotegravir (rata-rata \pm SD, n=3)

Formula	Viskositas (cPs)		
	Suhu 4°C	Suhu 25°C	Suhu 37°C
F1	206.667 \pm 5.774	620.000 \pm 10	35466.667 \pm 1006.645
F2	223.333 \pm 5.774	630.000 \pm 10	36533.333 \pm 1154.701
F3	230.000 \pm 0	673.333 \pm 15.275	38933.333 \pm 230.940
F4	240.000 \pm 0	863.333 \pm 20.817	39333.333 \pm 923.760
F5	330.000 \pm 0	1116.667 \pm 5.774	40800.000 \pm 692.820

IV.2.4 Uji Reologi

Viskositas dan reologi saling memiliki keterkaitan dan berperan penting dalam menentukan kemanjuran gel dalam menghantarkan zat aktif ke target. Viskositas dan sifat reologi sangat mempengaruhi kemampuan menyebar, daya rekat, pelepasan obat dari formulasi semi padat, dan penetrasi melalui mukosa vagina (Islam *et al.*, 2004). Berdasarkan hasil pengukuran reologi diperoleh bahwa semua formula gel termosensitif-mukoadhesif CAB baik F1-F5 memiliki tipe aliran pseudoplastik. Aliran pseudoplastik merupakan aliran yang memiliki viskositas yang terus menurun seiring dengan meningkatnya laju geser (*rate of shear*). Hasil pengukuran reologi gel termosensitif-mukoadhesif CAB dapat dilihat pada Gambar 16.

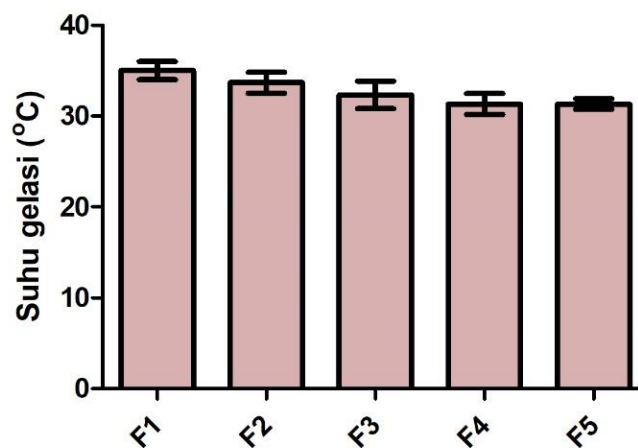


Gambar 16. Grafik uji reologi (rata-rata \pm SD, n=3)

IV.2.5 Uji Suhu Gelasi

Pengukuran suhu gelasi merupakan parameter penting dalam sediaan gel termosensitif-mukoadhesif. Suhu gelasi merupakan suhu yang menunjukkan perubahan sediaan dari wujud cair menjadi gel. Pada formulasi gel termosensitif-mukoadhesif, kombinasi Pluronic[®] dilakukan dengan tujuan untuk memperbaiki karakteristik suhu gelasi pada sediaan gel (Al Khateb *et al.*, 2016). Pluronic[®] merupakan kopolimer tri-blok non-ionik yang memiliki sisi hidrofilik (polietilen oksida (PEO)) dan inti hidrofobik (polipropilen oksida (PPO)). Perbedaan jenis Pluronic[®] secara umum terletak pada jumlah PEO dan PPO. Pluronic[®] F127 memiliki rasio PPO yang lebih banyak dibandingkan Pluronic[®] F68. Bagian hidrofobik (PPO) berhubungan dengan penurunan suhu gelasi sedangkan bagian hidrofilik (PEO) berhubungan dengan peningkatan suhu gelasi. Oleh karena itu, mengubah rasio PEO/PPO akan menyebabkan perubahan suhu gelasi dari formula (Khattab *et al.*, 2019).

Suhu fisiologis normal vagina berkisar pada suhu fisiologis tubuh, yaitu 37°C (Permana *et al.*, 2021b). Suhu 28-37°C merupakan suhu gelasi yang dapat diterima untuk sediaan gel termosensitif vagina. Apabila gel memiliki suhu gelasi yang lebih rendah dari 28°C, gel akan terbentuk pada suhu ruang dan menyebabkan proses aplikasi sediaan yang kurang nyaman. Selanjutnya apabila gel memiliki suhu gelasi lebih tinggi dari 37°C, maka gel tersebut akan tetap berada pada wujud cair setelah diaplikasikan dan menyebabkan sediaan akan keluar dari vagina akibat mekanisme *self cleaning* vagina (Soliman *et al.*, 2016). Diagram hasil uji suhu gelasi gel termosensitif-mukoadhesif cabotegravir dapat dilihat pada Gambar 17.



Gambar 17. Diagram hasil uji suhu gelasi (rata-rata \pm SD, n=3)

Hasil pengujian menunjukkan bahwa suhu gelasi gel termosensitif-mukoadhesif cabotegravir berada pada rentang 31,3-35°C. Suhu gelasi untuk F1, F2, F3, F4, dan F5 secara berturut-turut yakni 35 \pm 1°C, 33.7 \pm 1.154°C, 32.3 \pm 1.527°C, 31.3 \pm 1.154°C, dan 31.3 \pm 0.577°C. Suhu

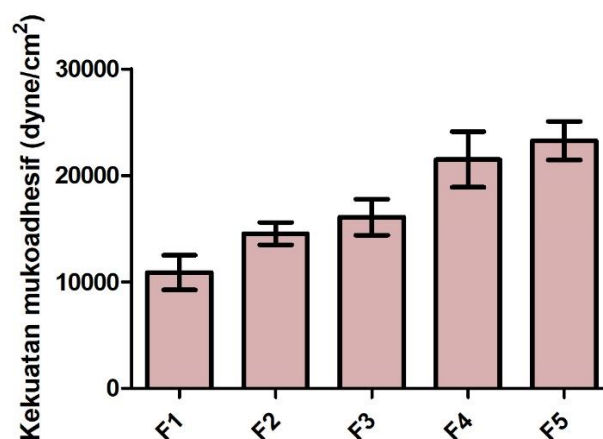
gelasi gel mengalami penurunan dengan bertambahnya konsentrasi PEG 400 dalam sediaan gel. Hal tersebut kemungkinan disebabkan karena adanya ikatan hidrogen yang terbentuk antara PEG 400 dengan Pluronic® (Bain *et al.*, 2013). Selanjutnya, hasil analisis statistik menunjukkan suhu gelasi antara F1 dan F2 berbeda tidak signifikan ($p>0,05$), namun antara F1 dan F3, F4, F5 terdapat perbedaan yang signifikan ($p<0,05$). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa gel termosensitif-mukoadhesif cabotegravir memenuhi persyaratan suhu gelasi untuk sediaan vagina.

IV.3 Pengukuran Kekuatan Mukoadhesif

Pada sistem fisiologi vagina terdapat mekanisme *self cleaning action*, yang merupakan mekanisme pembersihan vagina melalui sekresi cairan vagina. Hal tersebut menyebabkan sediaan yang diaplikasikan pada vagina memiliki waktu tinggal yang singkat pada vagina, sehingga dibutuhkan penggunaan obat yang berulang untuk mencapai efek terapeutik yang diinginkan (Yu *et al.*, 2011). HPMC digunakan dalam formulasi gel sebagai bahan mukoadhesif untuk meningkatkan waktu tinggal obat pada vagina. HPMC dapat meningkatkan kekuatan mukoadhesif melalui pembentukan ikatan hidrogen antara gugus asam karboksilat pada HPMC dengan glikoprotein pada mukosa (Permana *et al.*, 2021b).

Kekuatan mukoadhesif gel termosensitif-mukoadhesif cabotegravir yakni 10888.89 ± 1625.53 dyne/cm², 14537.52 ± 1040.33 dyne/cm², 16076.79 ± 1684.45 dyne/cm², 21492.73 ± 2612.52 dyne/cm²,

23260.03±1810.01 dyne/cm² pada formula F1, F2, F3, F4, dan F5. Hasil pengujian menunjukkan bahwa semakin meningkat konsentrasi PEG 400 dalam formula gel, maka kekuatan mukoadhesif yang dihasilkan juga semakin meningkat. Hal ini disebabkan karena PEG memiliki sifat mukoadhesif kuat karena adanya efek *Interpenetrating Polymer Network* (IPN) antara rantai PEG dan jaringan mukosa dan/atau ikatan hidrogen antara atom oksigen eter dalam PEG dan gula pada musin terglukosilasi (Wang *et al.*, 2008). Kemudian, hasil analisis statistik menunjukkan kekuatan mukoadhesif yang berbeda tidak signifikan antara F1-F2, F2-F3, dan F4-F5 ($p>0,05$). Dengan demikian, kekuatan mukoadhesif optimum diperoleh pada formula F4 dan F5. Diagram hasil pengujian kekuatan mukoadhesif gel termosensitif-mukoadhesif cabotegravir dapat dilihat pada Gambar 18.



Gambar 18. Diagram uji kekuatan mukoadhesif (rata-rata ± SD, n=3)

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

V.1 Kesimpulan

Pada penelitian ini, adapun hasil yang dapat disimpulkan ialah sebagai berikut:

1. Konsentrasi PEG 400 dapat mempengaruhi karakteristik fisik dari sediaan gel termosensitif-mukoadhesif cabotegravir berbasis Pluronic® F127-F68 dan HPMC, baik itu dari segi organoleptis, pH, viskositas, reologi, dan suhu gelasinya. Peningkatan konsentrasi PEG 400 akan menghasilkan gel yang lebih homogen, peningkatan pH dan viskositas gel, serta penurunan suhu gelasi.
2. Konsentrasi PEG 400 sebagai *permeation enhancer* pada sediaan gel termosensitif-mukoadhesif cabotegravir berbasis Pluronic® F127-F68 dan HPMC dapat mempengaruhi sifat mukoadhesif dan profil pelepasan cabotegravir secara *ex vivo* melalui uji permeasi dan uji retensi. Peningkatan konsentrasi PEG 400 dapat meningkatkan kekuatan mukoadhesif, permeasi, dan retensi gel secara *ex vivo*.
3. F5 (PEG 400 15%) merupakan formula optimal dari gel termosensitif-mukoadhesif cabotegravir berbasis Pluronic® F127-F68 dan HPMC yang dapat memberikan karakteristik fisik, sifat mukoadhesif, dan profil pelepasan cabotegravir yang baik.

V.2 Saran

Berdasarkan hasil yang diperoleh, adapun saran yang dapat dilakukan untuk penelitian selanjutnya ialah sebagai berikut:

1. Pengujian secara *in vivo* menggunakan model hewan uji yang sesuai perlu dilakukan untuk mengetahui profil farmakokinetika cabotegravir.
2. Pengujian stabilitas perlu dilakukan untuk melihat stabilitas gel termosensitif-mukoadhesif cabotegravir.

DAFTAR PUSTAKA

- Abass, H., Kamel, R., Abdelbary, A., 2012. Metronidazole bioadhesive vaginal suppositories: Formulation, in vitro and in vivo evaluation. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 4, 344–353.
- Abd Ellah, N.H., Abdel-Aleem, J.A., Abdo, M.N., Abou-Ghadir, O.F., Zahran, K.M., Hetta, H.F., 2019. Efficacy of ketoconazole gel-flakes in treatment of vaginal candidiasis: Formulation, in vitro and clinical evaluation. *Int. J. Pharm.* 567, 118472.
- Aiyalu, R., Govindarjan, A., Ramasamy, A., 2016. Formulation and evaluation of topical herbal gel for the treatment of arthritis in animal model. *Brazilian J. Pharm. Sci.* 52.
- Al Khateb, K., Ozhmukhametova, E.K., Mussin, M.N., Seilkhanov, S.K., Rakhypbekov, T.K., Lau, W.M., Khutoryanskiy, V. V., 2016. In situ gelling systems based on Pluronic F127/Pluronic F68 formulations for ocular drug delivery. *Int. J. Pharm.* 502, 70–79.
- Bain, M.K., Maity, D., Bhowmick, B., Mondal, D., Mollick, M.M.R., Sarkar, G., Bhowmik, M., Rana, D., Chattopadhyay, D., 2013. Effect of PEG-salt mixture on the gelation temperature and morphology of MC gel for sustained delivery of drug. *Carbohydr. Polym.* 91, 529–536.
- Beck-Sague, C., Beck, C., 2004. *Deadly Disease and Epidemics HIV/AIDS*. Chelsea House Publisher, United States of America.
- Boddupalli, B.M., Mohammed, Z.N.K., Nath A., R., Banji, D., 2010. Mucoadhesive drug delivery system: An overview. *J. Adv. Pharm. Technol. Res.* 1, 381–387.
- Bonacucina, G., Cespi, M., Mencarelli, G., Giorgioni, G., Palmieri, G.F., 2011. Thermosensitive self-assembling block copolymers as drug delivery systems. *Polymers (Basel)*. 3, 779–811.
- Chen, Y., Lee, J.H., Meng, M., Cui, N., Dai, C.Y., Jia, Q., Lee, E.S., Jiang, H.B., 2021. An overview on thermosensitive oral gel based on poloxamer 407. *Materials (Basel)*. 14.
- Cook, Sarah Louise, Cook, Sarah L, Bull, S.P., Methven, L., Parker, J.K., Khutoryanskiy, V. V, 2017. Mucoadhesion : A food perspective. *Food Hydrocoll.* 72, 281–296.
- D'souza, A.A., Shegokar, R., 2016. Polyethylene glycol (PEG): a versatile polymer for pharmaceutical applications. *Expert Opin. Drug Deliv.* 13, 1257–1275.
- das Neves, J., Bahia, M.F., 2006. Gels as vaginal drug delivery systems.

Int. J. Pharm. 318, 1–14.

- Das Neves, J., Rocha, C.M.R., Gonçalves, M.P., Carrier, R.L., Amiji, M., Bahia, M.F., Sarmiento, B., 2012. Interactions of microbicide nanoparticles with a simulated vaginal fluid. *Mol. Pharm.* 9, 3347–3356.
- Dodge, A., Gould, P.L., 1987. Dissolution of Chlorpropamide Tablets in a Methanol-Water Binary Solvent System. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 13, 1817–1826.
- Dyja, R., Jankowski, A., 2017. The Effect of Additives on Release and In vitro Skin Retention of Flavonoids from Emulsion and Gel Semisolid Formulation. *Int. J. Cosmet. Sci.* 39, 442–449.
- European Medicine Agency, E.M.A., 2020. Vocabria. Netherlands.
- Ferguson, L.M., Rohan, L.C., 2008. The importance of the vaginal delivery route for antiretrovirals in HIV prevention. *Ther. Deliv.* 2, 1535–1550.
- Ferguson, L.M., Rohan, L.C., 2011. The Importance of the Vaginal Delivery Route for Antiretrovirals in HIV Prevention. *Ther. Deliv.* 2, 1535–1550.
- Galgatte, U.C., Kumbhar, A.B., Chaudhari, P.D., 2014. Development of in situ gel for nasal delivery: Design, optimization, in vitro and in vivo evaluation. *Drug Deliv.* 21, 62–73.
- Güven, U.M., Berkman, M.S., Şenel, B., Yazan, Y., 2010. in situ gelling systems for ocular allergy. *Brazilian J. Pharm. Sci.*
- Hassounah, S.A., Alikhani, A., Oliveira, M., Bharaj, S., Ibanescu, R.-I., Osman, N., Xu, H.-T., Brenner, B.G., Mesplède, T., Wainberga, M.A., 2017. Antiviral Activity of Bictegrovir and Cabotegrovir against Integrase Inhibitor- Resistant SIVmac239 and HIV-1 61, 1–9.
- Huang, H., Qi, X., Chen, Y., Wu, Z., 2019. Thermo-sensitive hydrogels for delivering biotherapeutic molecules: A review. *Saudi Pharm. J.* 27, 990–999.
- Islam, M.T., Ciotti, S., Ackermann, C., 2004. Rheological Characterization of Topical Carbomer Gels Neutralized to Different pH 21, 1192–1199.
- Karim, S.S.A., Kashuba, A.D., Werner, L., Karim, Q.A., 2011. Drug Concentrations After Topical and Oral Antiretroviral Pre-exposure Prophylaxis: Implications for HIV Prevention in Women. *Lancet* 378, 279–281.
- Kaur, R., Sharma, P., Gupta, G.K., Ntie-Kang, F., Kumar, D., 2020. Structure-activity-relationship and mechanistic insights for anti-HIV

natural products. *Molecules* 25, 1–48.

- Khattab, A., Marzok, S., Ibrahim, M., 2019. Development of optimized mucoadhesive thermosensitive pluronic based in situ gel for controlled delivery of Latanoprost: Antiglaucoma efficacy and stability approaches. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 53, 101134.
- Kovač, L., Časar, Z., 2020. A Literature Review of the Patent Application Publications on Cabotegravir—an HIV Integrase Strand Transfer Inhibitor. *Expert Opin. Ther. Pat.* 30, 195–208.
- Kummar, V., Abbas, A.K., Aster, J.C., 2015. *Robbins and Cotran: Pathologic Basic of Disease Ninth Edition, 9th ed.* Elsevier Saunders, Philadelphia.
- Liebert, M.A., 1988. Final Report on the Safety Assessment of DMDM Hydantoin. *Int. J. Toxicol.* 7, 245–277.
- Liu, S., Bao, H., Li, L., 2015. Role of PPO-PEO-PPO triblock copolymers in phase transitions of a PEO-PPO-PEO triblock copolymer in aqueous solution. *Eur. Polym. J.* 71, 423–439.
- M.A. Fathalla, Z., Vangala, A., Longman, M., Khaled, K.A., Hussein, A.K., El-Garhy, O.H., Alany, R.G., 2017. Poloxamer-based thermoresponsive ketorolac tromethamine in situ gel preparations: Design, characterisation, toxicity and transcorneal permeation studies. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 114, 119–134.
- Machado, R.M., Palmeira-de-Oliveira, A., Gaspar, C., Martinez-de-Oliveira, J., Palmeira-de-Oliveira, R., 2015. Studies and methodologies on vaginal drug permeation. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 92, 14–26.
- Majeed, A., Khan, N.A., 2019. Ocular in situ gel: An overview. *J. Drug Deliv. Ther.* 9, 337–347.
- Manna, S., Lakshmi, U.S., Racharla, M., Sinha, P., Kanthal, L.K., Kumar, S.P.N., 2016. Bioadhesive HPMC gel containing gelatin nanoparticles for intravaginal delivery of tenofovir. *J. Appl. Pharm. Sci.* 6, 22–29.
- Mc Crudden, M.T.C., Larrañeta, E., Clark, A., Jarrahian, C., Rein-Weston, A., Creelman, B., Moyo, Y., Lachau-Durand, S., Niemeijer, N., Williams, P., McCarthy, H.O., Zehring, D., Donnelly, R.F., 2019. Design, Formulation, and Evaluation of Novel Dissolving Microarray Patches Containing Rilpivirine for Intravaginal Delivery. *Adv. Healthc. Mater.* 8.
- Mcperson, T.D., Sobieszczyk, M.E., Markowitz, M., 2018. Cabotegravir in the treatment and prevention of Human Immunodeficiency Virus-1.

Expert Opin. Investig. Drugs 27, 413–420.

- Mohanty, D., Simharaju, N., Haque, M.A., Sahoo, C.K., Telangana, H., Telangana, H., Telangana, H., Telangana, H., 2018. Review Article A Review on in situ Gel: A Novel Drug Delivery System. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 50, 175–181.
- Naif, H.M., 2013. Pathogenesis of HIV infection. *Infect. Dis. Rep.* 5, 26–30.
- Nyamweya, S., Hegedus, A., Jaye, A., Rowland-jones, S., Flanagan, K.L., Macallan, D.C., 2013. Comparing HIV-1 and HIV-2 infection : Lessons for viral immunopathogenesis. *Rev. Med. Virol* 23, 221-240.
- Oliveira, M., Ibanescu, R.I., Anstett, K., Mésplède, T., Routy, J.P., Robbins, M.A., Brenner, B.G., Legault, M., Baril, J.G., Charest, L., Charron, M.A., Côté, P., de Pokomandy, A., Dufresne, S., Fortin, C., Friedman, J., Gilmore, N., Huchet, E., Klein, M., Labreque, L., Lalonde, R., Leblanc, R., Lessard, B., Milne, C., Munoz, M., Potter, M., Rouleau, D., Szabo, J., Thomas, R., Tremblay, C., Trottier, B., Vézina, S., 2018. Selective resistance profiles emerging in patient-derived clinical isolates with cabotegravir, bictegravir, dolutegravir, and elvitegravir. *Retrovirology* 15, 1–14.
- Orkin, C., Arasteh, K., Górgolas Hernández-Mora, M., Pokrovsky, V., Overton, E.T., Girard, P.-M., Oka, S., Walmsley, S., Bettacchi, C., Brinson, C., Philibert, P., Lombaard, J., St. Clair, M., Crauwels, H., Ford, S.L., Patel, P., Chounta, V., D'Amico, R., Vanveggel, S., Dorey, D., Cutrell, A., Griffith, S., Margolis, D.A., Williams, P.E., Parys, W., Smith, K.Y., Spreen, W.R., 2020. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. *N. Engl. J. Med.* 382, 1124–1135.
- Owen, D.H., Katz, D.F., 1999. A vaginal fluid simulant. *Contraception* 59, 91–95.
- Patel, P., Ford, S.L., Lou, Y., Bakshi, K., Tenorio, A.R., Zhang, Z., Pan, R., Spreen, W., 2019. Effect of a High-Fat Meal on the Pharmacokinetics of the HIV Integrase Inhibitor Cabotegravir. *Clin. Pharmacol. Drug Dev.* 8, 443–448.
- Permana, A.D., Utami, R.N., Courtenay, A.J., Manggau, M.A., Donnelly, R.F., Rahman, L., 2020. Phytosomal nanocarriers as platforms for improved delivery of natural antioxidant and photoprotective compounds in propolis: An approach for enhanced both dissolution behaviour in biorelevant media and skin retention profiles. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 205, 111846.
- Permana, A.D., Utami, R.N., Layadi, P., Himawan, A., Juniarti, N., Anjani, Q.K., Utomo, E., Mardikasari, S.A., Arjuna, A., Donnelly, R.F., 2021a.

Thermosensitive and mucoadhesive in situ ocular gel for effective local delivery and antifungal activity of itraconazole nanocrystal in the treatment of fungal keratitis. *Int. J. Pharm.* 602, 120623.

- Permana, A.D., Utomo, E., Pratama, M.R., Amir, M.N., Anjani, Q.K., Mardikasari, S.A., Sumarheni, S., Himawan, A., Arjuna, A., Usmanengsi, U., Donnelly, R.F., 2021b. Bioadhesive-Thermosensitive in Situ Vaginal Gel of the Gel Flake-Solid Dispersion of Itraconazole for Enhanced Antifungal Activity in the Treatment of Vaginal Candidiasis. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 13, 18128–18141.
- Radzio-basu, J., Council, O., Cong, M., Ruone, S., Newton, A., Wei, X., Mitchell, J., Ellis, S., Petropoulos, C.J., Huang, W., Spreen, W., Heneine, W., García-Ierma, J.G., 2019. pre-exposure prophylaxis during acute. *Nat. Commun.* 1–8.
- Regina, R., Pereira, D.A., Bruschi, M.L., 2012. Vaginal mucoadhesive drug delivery systems. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 38, 643–652.
- Rençber, S., Karavana, S.Y., Şenyiğit, Z.A., Eraç, B., Limoncu, M.H., Baloğlu, E., 2017. Mucoadhesive in situ Gel Formulation for Vaginal Delivery of Clotrimazole: Formulation, Preparation, and in vitro/in vivo Evaluation. *Pharm. Dev. Technol.* 22, 551–561.
- Riono, P., Challacombe, S.J., 2020. HIV in Indonesia and in Neighbouring Countries and Its Social Impact. *Oral Dis.* 26, 28–33.
- Rodriguez-Garcia, M., 2020. How HIV exploits T cells in the endometrium. *eLife* 1–4.
- Rodriguez-Garcia, M., Connors, K., Ghosh, M., 2021. HIV Pathogenesis in the Human Female Reproductive Tract. *Curr. HIV/AIDS Rep.* 18, 139–156.
- Rohan, L.C., Sassi, A.B., 2009. Vaginal drug delivery systems for HIV prevention. *AAPS J.* 11, 78–87.
- Rossi, E., Meuser, M.E., Cunanan, C.J., Cocklin, S., 2021. Structure, function, and interactions of the hiv-1 capsid protein. *Life* 11, 1–25.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J., Quinn, M.E., 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Edition*. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association., London.
- Russo, E., Villa, C., 2019. Poloxamer Hydrogels for Biomedical Applications. *Pharmaceutics* 11, 671.

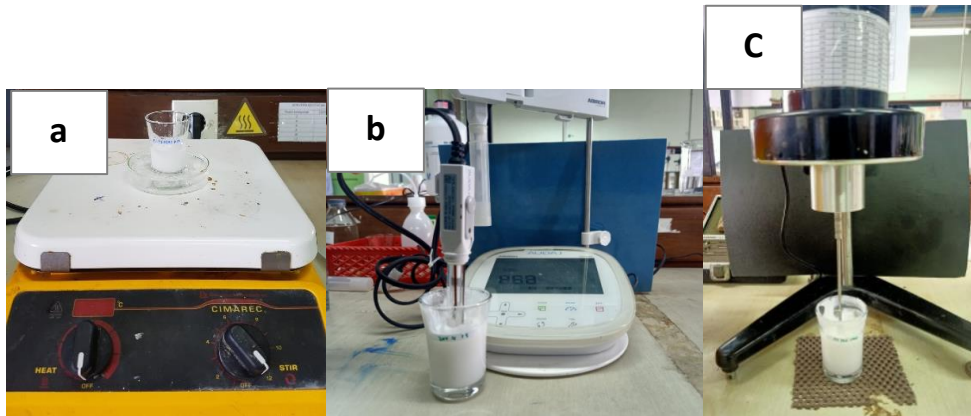
- Sahoo, C.K., Kumar Nayak, P., Sarangi, D.K., Sahoo, T.K., 2013. Intra Vaginal Drug Delivery System: An Overview. *Am. J. Adv. Drug Deliv.* 1, 43–45.
- Schwarz, J.C., Pagitsch, E., Valenta, C., 2013. Comparison of ATR-FTIR spectra of porcine vaginal and buccal mucosa with ear skin and penetration analysis of drug and vehicle components into pig ear. *Eur. J. Pharm. Sci.* 50, 595–600.
- Sepulveda-Crespo, D., Jimenez-Fuentes, J.L., Munoz-Fernandez, M.A., 2019. *Drug Delivery Nanosystems From Bioinspiration and Biomimetics to Clinical Applications*. In: Demetzos, C., Pispas, S., Pippa, N. (Eds.), . Pan Stanfors Publishing, Singapore.
- Shah, SNH, Tahir, M., Safdar, A., Riaz, R., Shahzad, Y., Rabbani, M., Karim, S., Murtaza, G., 2013. Effect of Permeation Enhancers on the Release Behaviour and Permeation Kinetics of Novel Tramadol Lotions. *Trop. J. Pharm. Research* 12, 27–32.
- Singal, A., Grover, C., 2015. *Comprehensive Approach to Infections in Dermatology*, 2015th ed. Jaypee Brother Medical Publishers (P) Ltd, India.
- Solar, O., Gunasekaran, S., 2010. Rheological properties of rennet casein-whey protein gels prepared at different mixing speeds. *J. Food Eng.* 99, 338–343.
- Soliman, G.M., Fetih, G., M, A.A., 2016. Thermosensitive Bioadhesive Gels for The Vaginal Delivery of Sildenafil Citrate: In Vitro Characterization and Clinical Evaluation in Women Using Clomphene Citrate for Induction of Ovulation, *Drug Development and Industrial Pharmacy*. Taylor & Francis.
- Squier, C.A., Mantz, M.J., Schlievert, P.M., Davis, C.C., 2008. Porcine Vagina Ex Vivo as a Model for Studying Permeability and Pathogenesis in Mucosa. *J. Pharm. Sci.* 97, 9–21.
- Subramanian, P., 2021. Mucoadhesive delivery system: A smart way to improve bioavailability of nutraceuticals. *Foods* 10.
- Tebit, D.M., Ndembi, N., Weinberg, A., Quinones-Mateu, M., 2012. Mucosal transmission of human immunodeficiency virus. *NIH Public Access* 10, 3–8.
- Trezza, C., Ford, S.L., Spreen, W., Pan, R., Piscitelli, S., 2015. Formulation and pharmacology of long-acting cabotegravir. *Curr. Opin. HIV AIDS* 10, 239–245.
- Tuçcu-Demiröz, F., Acartürk, F., Erdoğan, D., 2013. Development of Long-

acting Bioadhesive Vaginal Gels of Oxybutynin: Formulation, in vitro and in vivo Evaluations. *Int. J. Pharm.* 457, 25–39.

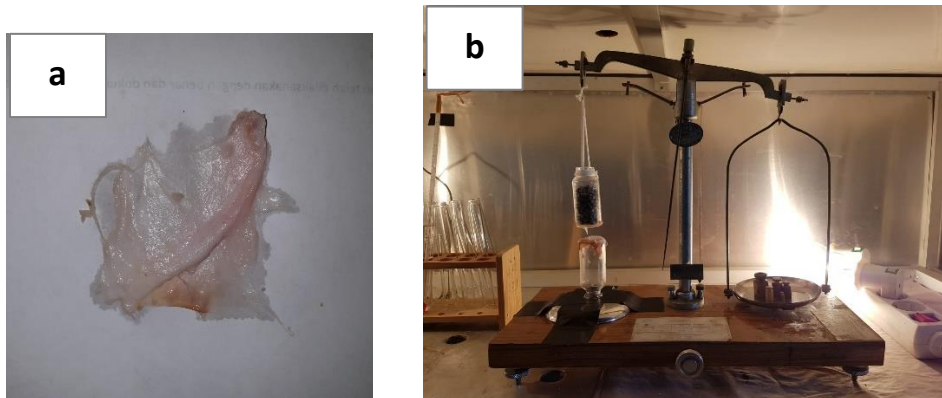
- Vigani, B., Faccendini, A., Rossi, S., Sandri, G., Bonferoni, M.C., Grisoli, P., Ferrari, F., 2019. Development of a Mucoadhesive In Situ Gelling Formulation for the Delivery of *Lactobacillus gasseri* into Vaginal Cavity. *J. Pharm.*
- Wang, Y., Lai, S.K., Suk, J.S., Pace, A., Cone, R., Hanes, J., 2008. Addressing the PEG Mucoadhesivity Paradox to Engineer Nanoparticles that “ Slip ” through the Human Mucus Barrier **. *Wiley Intersci.* 9726–9729.
- Yenil, Ö., Kahraman, E., Algin Yapar, E., Cevher, E., Özkirimli, S., Özsoy, Y., 2013. Preparation and evaluation of bioadhesive inserts containing Verapamil hydrochloride for nasal delivery. *Lat. Am. J. Pharm.* 32, 1170–1177.
- Yu, T., Malcolm, K., Woolfson, D., Jones, D.S., Andrews, G.P., 2011. Vaginal gel drug delivery systems: Understanding rheological characteristics and performance. *Expert Opin. Drug Deliv.* 8, 1309–1322.
- Zulfiqar, H.F., Javed, A., Sumbal, A., Afroze, B., Ali, Q., Akbar, K., Nadeem, T., Rana, M.A., Nazar, Z.A., Nasir, I.A., Husnain, T., 2017. HIV Diagnosis and Treatment through Advanced Technologies. *Front. Public Heal.* 5, 1–16.

LAMPIRAN

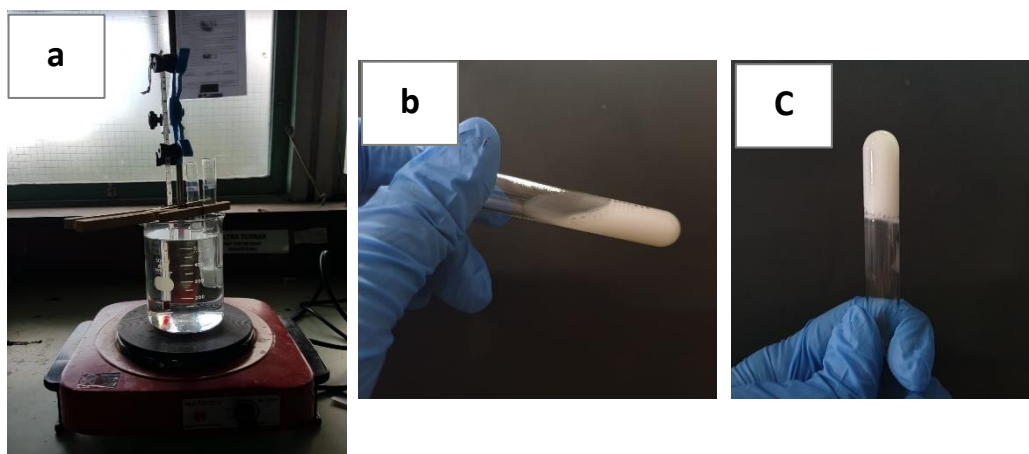
Lampiran 1. Dokumentasi Penelitian



Gambar 24. (a) Proses formulasi gel termosensitif-mukoadhesif, (b) Evaluasi pH, dan (c) Evaluasi viskositas dan reologi



Gambar 25. (a) Mukosa vagina babi dan (b) Uji kekuatan mukoadhesif



Gambar 26. (a) Uji suhu gelasi, (b) Sediaan gel sebelum mengalami gelasi, dan (c) Sediaan setelah mengalami gelasi



Gambar 27. Spektrofotometer Uv-Vis