

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

**EFFECT OF PEG 400 CONCENTRATION ON THE
PHYSICAL CHARACTERISTICS AND
CABOTEGRAVIR RELEASE PROFILE FROM
PLURONIC F127 AND F68-BASED
THERMOSENSITIVE VAGINAL GEL**

**HANSEL TRIDATMOJO ISA
N011 18 1517**



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

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

**EFFECT OF PEG 400 CONCENTRATION ON THE PHYSICAL
CHARACTERISTICS AND CABOTEGRAVIR RELEASE PROFILE
FROM PLURONIC F127 AND F68-BASED THERMOSENSITIVE
VAGINAL GEL**

SKRIPSI

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

HANSEL TRIDATMOJO ISA

N011 18 1517

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

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

HANSEL TRIDATMOJO ISA

N011 18 1517

Disetujui oleh:

Pembimbing Utama,



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

Pembimbing Pendamping,



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

Pada Tanggal 30 November 2021

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

PENGARUH KONSENTRASI PEG 400 TERHADAP KARAKTERISTIK FISIK DAN PROFIL PELEPASAN CABOTEGRAVIR PADA GEL VAGINAL TERMOSENSITIF BERBASIS PLURONIC F127 DAN F68

EFFECT OF PEG 400 CONCENTRATION ON THE PHYSICAL CHARACTERISTICS AND CABOTEGRAVIR RELEASE PROFILE FROM PLURONIC F127 AND F68-BASED THERMOSENSITIVE VAGINAL GEL

Disusun dan diajukan oleh:

HANSEL TRIDATMOJO ISA
N011 18 1517

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin pada tanggal 30 November 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

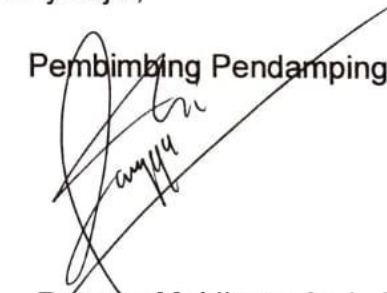
Menyetujui,

Pembimbing Utama,



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

Pembimbing Pendamping,



Rangga Meidianto Asri., M.Pharm.Sc., Apt.
NIP. 19880718201903 2 002



Pt. 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 di bawah ini;

Nama : Hansel Tridatmojo Isa

Nim : N011 18 1517

Program Studi : Farmasi

Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa Skripsi dengan judul “Pengaruh Konsentrasi PEG 400 terhadap Karakteristik Fisik dan Profil Pelepasan Cabotegravir Pada Gel Vaginal Termosensitif Berbasis Pluronic® F127 dan F68” 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 sesuai dengan ketentuan yang berlaku.

Makassar, 30 November 2021

Yang menyatakan,



Hansel Tridatmojo Isa

UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan rahmat serta penyertaan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini banyak hambatan yang dihadapi, namun berkat bantuan dan dorongan dari berbagai pihak, penulis dapat melewati hambatan tersebut dan menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya 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 untuk menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini serta senantiasa melatih penulis untuk berpikir secara kritis dan logis untuk menyelesaikan permasalahan yang dihadapi ketika penelitian dan mengingatkan penulis untuk bekerja secara efisien.
2. Ibu Dr. Aliyah, MS., Apt. dan Ibu Dr. Risfah Yulianty, S.Si., M.Si., Apt. selaku penguji yang telah meluangkan waktu untuk memberikan masukan serta saran terkait penelitian dan penyusunan skripsi ini.
3. Ibu Yusnita Rifai, S.Si., M.Pharm., Ph.D., Apt. selaku pembimbing akademik yang telah banyak memberikan nasehat dan arahan selama penulis menempuh studi di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

4. Kedua orang tua penulis serta saudara penulis, Meyliana Hardiyanti Isa atas segala doa, dukungan moril, materil, kasih sayang serta semangat yang telah diberikan ke penulis selama menempuh studi di Fakultas Farmasi sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini.
5. Prof Ryan F. Donnelly dari Queen's University Belfast atas bantuannya dalam memfasilitasi memperoleh Cabotegravir dari ViiV Healthcare.
6. ViiV Healthcare, USA atas pemberian zat aktif (Cabotegravir) yang digunakan dalam penelitian ini sebagai bahan aktif dalam penelitian ini.
7. Dekan dan para Wakil Dekan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddiin, serta seluruh staf dosen dan pegawai Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas segala ilmu, bantuan, motivasi dan fasilitas yang diberikan selama penulis menempuh studi hingga menyelesaikan penelitian ini.
8. Seluruh rekan-rekan Korps. Asisten Farmasetika dan Laboran Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin, Ibu Sumiati, S.Si atas segala bantuan, diskusi, ilmu serta dukungan selama penelitian ini.
9. Teman-Teman V-CAB, Cindy Kristina Enggi dan Sulistiawati atas segala dukungan, bantuan, doa, serta diskusi-diskusi yang telah diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
10. Teman-teman DDS Research Group 2021, Julika Fajrika Nur, Nirmayanti, dan Jessica Theodor Usman yang selalu memberikan ilmu

dan bantuan kepada penulis dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini.

11. Teman-Teman Hell-O, A. Muh. Akbar Karim dan Cindy Kristina Enggi atas segala bantuan, diskusi dan ilmu yang dibagikan selama menempuh masa studi di Fakultas Farmasi.
12. Teman-teman dekat penulis, Muh. Al Fiqri, Alhidayah, dan Veriel Christian Yunus atas bantuan, semangat dan doa yang diberikan kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan penelitian ini.
13. Teman-Teman EMPAT, Anthony Jaya, Meri Thungady dan Wynni Amelinda Thamrin atas dukungan dan doanya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
14. Teman-Teman Power Rangers, Elisie Santosa, Cliff Andrew Johanes, Oddyansa Purba dan Patrisya C. Teny atas doa dan dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
15. Teman-teman UKM Critis FF-UH dan UKM PHD&Co FF-UH untuk setiap dukungan, doa serta semangat yang diberikan kepada penulis.
16. Teman-teman angkatan "GEMF18ROZIL" atas kebersamaan yang diberikan selama menjalani studi di Fakultas Farmasi baik suka maupun duka dalam perkuliahan serta usaha 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 dapat disebutkan namanya satu-persatu.

Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, Penulis sangat mengharapkan tanggapan dan saran yang membangun dari berbagai pihak. Penulis juga berharap agar skripsi ini dapat memberikan manfaat dalam sumbangsih ilmu pengetahuan khususnya dalam bidang farmasi.

Makassar, 30 November 2021



Hansel Tridatmojo Isa

ABSTRAK

HANSEL TRIDATMOJO ISA. *Pengaruh Konsentrasi PEG 400 Terhadap Karakteristik Fisik dan Profil Pelepasan Cabotegravir Pada Gel Vaginal Termosensitif Berbasis Pluronic F127 dan F68* (dibimbing oleh Andi Dian Permana and Rangga Meidianto Asri).

Human Immunodeficiency Virus (HIV) merupakan virus yang menyerang sistem imun tubuh manusia dan telah menjadi masalah kesehatan dunia. Wanita memiliki risiko lebih tinggi untuk terinfeksi HIV melalui hubungan seksual karena banyaknya sel target HIV pada vagina. Cabotegravir (CAB) merupakan salah satu agen antiretroviral yang termasuk ke dalam golongan *integrase inhibitor*. CAB dibuat dalam bentuk sediaan gel termosensitif yang berbasis Pluronic® F127 dan F68 yang digunakan secara intravaginal untuk meningkatkan konsentrasi obat di vagina dan kenyamanan pasien saat pengaplikasian. PEG 400 digunakan dalam formula sebagai peningkat permeasi agar obat dapat berpenetrasi sampai ke dalam lapisan vagina dan sirkulasi sistemik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi PEG 400 pada karakteristik fisik dan profil pelepasan gel termosensitif CAB berbasis Pluronic® F127 dan F68. Formulasi gel termosensitif dibuat menggunakan 5 konsentrasi PEG 400 yang berbeda yaitu tanpa PEG (F1), 2,5% (F2), 5% (F3), 10% (F4) dan 15% (F5). Evaluasi yang dilakukan meliputi uji organoleptis, pH, suhu gelasi, viskositas, reologi, kekuatan mukoadhesif, serta permeasi dan retensi secara *ex vivo*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa PEG 400 dapat mempengaruhi karakteristik fisik dari gel termosensitif CAB. Perbedaan konsentrasi PEG 400 berbanding terbalik dengan suhu gelasi serta berbanding lurus dengan pH dan viskositas. Selain itu, peningkatan konsentrasi PEG 400 juga dapat meningkatkan kekuatan mukoadhesif serta jumlah CAB yang terpermeasi dan terdeposisi di jaringan vagina dalam uji *ex vivo*. Berdasarkan analisis statistika, F4 dan F5 menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan ($p < 0.05$) pada uji permeasi dan retensi. Namun, F4 merupakan formula optimal karena mampu memberikan karakteristik fisik dan profil pelepasan obat yang baik dengan konsentrasi PEG 400 yang lebih rendah dimana CAB yang terpermeasi dan terdeposisi sebesar $0,852 \pm 0,022$ mg dan $0,219 \pm 0,003$ mg serta dapat berubah menjadi gel pada suhu vagina.

Kata Kunci: HIV, Vagina, Cabotegravir, PEG 400, Gel termosensitif

ABSTRACT

HANSEL TRIDATMOJO ISA. *Effect of PEG 400 Concentration on the Physical Characteristics and Cabotegravir Release Profile from Pluronic F127 and F68-Based Thermosensitive Vaginal Gel* (Supervised by Andi Dian Permana and Rangga Meidianto Asri).

Human Immunodeficiency Virus (HIV) is a virus that attacks the human immune system and has become a global health problem. Women have a higher risk of becoming infected by HIV via sexual intercourse due of the large number of HIV target cells in the vagina. Cabotegravir (CAB) is one of the antiretroviral agents belonging to the integrase inhibitor class. CAB was prepared into a thermosensitive gel using Pluronic® F127 and F68 for intravaginal administration to improve the drug concentration in the vagina and patient compliance during the application. PEG 400 was used in the formulations as a permeation enhancer so that the drug can penetrate into the vaginal tissue and systemic circulation. This study aimed to determine the effect of variations in the concentration of PEG 400 on the physical characteristics and release profile of the thermosensitive gel of CAB prepared from Pluronic® F127 and F68. The thermosensitive gel formulation was prepared using 5 different concentrations of PEG 400, namely without PEG (F1), 2.5% (F2), 5% (F3), 10% (F4) and 15% (F5). The evaluations were carried out, including organoleptic tests, pH, gelation temperature, viscosity, rheology, mucoadhesive strength, as well as *ex vivo* permeation and retention studies. The results showed that PEG 400 could affect the physical characteristics of the CAB thermosensitive gel. The difference in concentration of PEG 400 was inversely proportional to gelation temperature and directly proportional to pH and viscosity. In addition, the increase on the concentration of PEG 400 could also increase mucoadhesive strength, as well as the amount of CAB that was permeated and deposited in the vaginal tissue in *ex vivo* study. Based on statistical analysis, F4 and F5 showed no significant difference ($p < 0.05$) in permeation and retention tests. However, F4 was selected as the optimum formulation because it was able to provide good physical characteristics and drug release profile with low concentrations where the permeated and deposited CAB were 0.852 ± 0.022 mg and 0.219 ± 0.003 mg, moreover will turn into a gel at vaginal temperature

Keywords: HIV, Vagina, Cabotegravir, PEG 400, Thermosensitive gel

DAFTAR ISI

	Halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
ABSTRAK	xi
ABSTRACT	xii
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xix
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	5
I.3 Tujuan Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
II.1 HIV (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)	7
II.2 Vagina	9
II.3 Cabotegravir	10
II.4 Gel Termosensitif	11
II.5 Uraian Bahan	13
BAB III METODE PENELITIAN	17
III.1 Alat dan Bahan	17
III.2 Metode Kerja	17
III.3 Pengumpulan Data dan Analisis Data	25

III.4 Pembahasan Hasil dan Kesimpulan	25
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	26
IV.1 Formulasi Gel Termosensitif CAB	26
IV.2 Evaluasi Gel Termosensitif CAB	26
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	41
V.1 Kesimpulan	41
V.2 Saran	41
DAFTAR PUSTAKA	43
LAMPIRAN	48

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Formula gel termosensitif CAB	20
2. Hasil uji viskositas gel termosensitif CAB	31

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur HIV	7
2. Siklus hidup HIV	8
3. Anatomi organ genital wanita dan mukosa vagina terinfeksi HIV	9
4. Struktur cabotegravir	11
5. Struktur Pluronic®	13
6. Mekanisme kerja Pluronic®	14
7. Struktur PEG	15
8. Struktur DMDM hidantoin	16
9. Sediaan gel termosensitif CAB	26
10. Diagram hasil uji pH	27
11. Diagram hasil uji suhu gelasi	29
12. Diagram hasil uji viskositas	31
13. Grafik hasil uji reologi	33
14. Diagram hasil uji kekuatan mukoadhesif	34
15. Evaluasi pH, evaluasi viskositas, dan uji kekuatan mukoadhesif	70
16. Gel sebelum mengalami gelasi dan sesudah mengalami gelasi	70

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Dokumentasi penelitian	70

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Human Immunodeficiency Virus (HIV) merupakan virus yang pertama kali ditemukan pada tahun 1981 di Amerika Serikat dan telah menjadi masalah kesehatan utama secara global hingga saat ini karena angka kematiannya yang tinggi (Schwetz and Fauci, 2019). HIV menyerang sistem imun manusia sehingga sistem kekebalan tubuh manusia akan menurun (Kemenkes RI, 2020). Pada fase akhir, HIV dapat menyebabkan *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS) sebagai akibat melemahnya sistem kekebalan tubuh. Penderita yang mengalami AIDS lebih rentan terhadap infeksi oportunistik seperti *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Pneumocystis carinii*, toxoplasmosis dan kandidiasis (Naif, 2013). Pada tahun 2019, HIV telah menginfeksi lebih dari 37 juta orang dimana 3,8 juta diantaranya berasal dari Asia Tenggara. Infeksi HIV di Indonesia sendiri terus meningkat dari tahun ke tahun dan mencapai puncaknya pada tahun 2019 dengan total 50.282 kasus (Kemenkes RI, 2020). Wanita memiliki risiko terinfeksi HIV yang lebih tinggi, hal tersebut dibuktikan dengan meningkatnya jumlah wanita yang terinfeksi HIV dalam beberapa tahun terakhir (Naicker *et al.*, 2015; Simon *et al.*, 2006).

Saat ini, terapi pengobatan HIV yang digunakan ialah agen antiretroviral. Cabotegravir (CAB) merupakan salah satu agen antiretroviral generasi kedua yang bekerja sebagai penghambat transfer untai integrase sehingga HIV tidak dapat bereplikasi pada sel inang (Kovač and Časar, 2020). CAB merupakan analog dari dolutegravir, tetapi cabotegravir memiliki karakteristik farmakokinetik yang lebih menguntungkan dan risiko interaksi obat yang rendah, namun saat ini hanya tersedia pemberian secara oral dan parenteral. Sediaan tablet diberikan secara oral yang harus dikonsumsi setiap hari (Trezza *et al.*, 2015). Pemberian secara parenteral khususnya injeksi intramuskular (IM) dapat memberikan ketidaknyamanan pada pasien karena rasa sakit pada lokasi injeksi. Selain itu, pemberian secara oral dan injeksi juga menghasilkan bioavailabilitas yang rendah di vagina yang menjadi salah satu tempat utama HIV bereplikasi (Kerz *et al.*, 2007; Radzio-Basu *et al.*, 2019).

Sistem penghantaran yang dapat menjadi alternatif ialah *Vaginal Drug Delivery System* (VDDS) karena memiliki banyak keuntungan, antara lain dapat menghindari *first-past metabolism*, meminimalkan degradasi obat, dan onset yang cepat (Sahoo *et al.*, 2013; Temu *et al.*, 2004). Salah satu rute penyebaran utama HIV ialah melalui hubungan heteroseksual, dimana wanita dapat tertular melalui paparan permukaan mukosa vagina oleh HIV selama berhubungan seksual. Hal tersebut menyebabkan wanita memiliki risiko tertular HIV lebih tinggi 3-6 kali lipat dibandingkan pria saat berhubungan seksual (Ndesendo *et al.*, 2008; Rohan and Sassi, 2009;

Simon *et al.*, 2006). Selain itu, penyebaran melalui vagina juga dapat terjadi karena adanya sel target HIV pada vagina seperti, sel limfosit T-CD4⁺ dan makrofag (CD68⁺), sehingga HIV dapat bereplikasi pada kelenjar getah bening sekitar vagina. Limfosit yang terinfeksi kemudian bermigrasi ke sistem peredaran darah sehingga menyebabkan infeksi yang masif pada sel-sel tubuh lainnya (Lucas and Nelson, 2015; Simon *et al.*, 2006). Salah satu pencegahan yang dapat dilakukan untuk mencegah penularan HIV melalui hubungan seksual ialah *preexposure prophylaxis* (PrEP) dengan menggunakan agen antiretroviral sebagai mikrobisida yang dapat diberikan secara intravaginal (Balthazar, 2017; Nicol *et al.*, 2018; Patil *et al.*, 2019). Salah satu bentuk sediaan topikal yang dapat menjadi mikrobisida ialah sediaan gel. Hal tersebut dibuktikan dengan berhasilnya gel tenofovir 1% sebagai mikrobisida pertama yang diberikan melalui vaginal untuk melindungi wanita dari penularan HIV saat melakukan hubungan seksual (Balthazar, 2017; Kelesidis and Landovitz, 2011; Verma *et al.*, 2011). Selain itu, berdasarkan penelitian oleh Karim *et al.* (2011), pemberian gel tenofovir 1% melalui intravaginal dapat meningkatkan bioavailabilitas dari tenofovir di vagina hingga 1000 kali dibandingkan pemberian secara oral. Hal tersebut membuktikan pemberian secara intravaginal dapat meningkatkan bioavailabilitas obat di daerah bagian vagina.

Namun, sediaan gel tenofovir memberikan rasa yang kurang nyaman pada pasien saat diaplikasikan sehingga perlu dikembangkan sediaan gel termosensitif yang dapat meningkatkan kenyamanan serta kepatuhan

pasien dalam terapi karena kemudahan pengaplikasiannya. Gel termosensitif merupakan sistem gel *in-situ* yang sensitif terhadap perubahan suhu. Sistem gel *in-situ*, khususnya gel termosensitif akan berwujud cair pada suhu ruang (25°C) dan segera berubah menjadi gel ketika mencapai suhu tubuh termasuk vagina (37°C) (Karim *et al.*, 2011; Akash *et al.*, 2014; Deshkar *et al.*, 2016). Polimer yang dapat digunakan dalam formulasi gel termosensitif ialah kombinasi Pluronic® F127 dan Pluronic® F68. Selain itu, Pluronic® juga telah terbukti tidak mengiritasi dan biokompatibel (Akash *et al.*, 2014).

Sediaan gel termosensitif cabotegravir juga berpotensi untuk berpermeasi ke sistemik selain berefek lokal karena kayanya suplai darah di vagina, oleh karena itu *Polyethylene glycol* (PEG) 400 ditambahkan sebagai peningkat permeasi untuk menunjang efek sistemiknya (Sahoo *et al.*, 2013). PEG 400 telah digunakan sebagai peningkat permeasi pada sediaan transdermal karena sifatnya yang dapat meningkatkan kelarutan obat sehingga meningkatkan absorpsinya (Maskare *et al.*, 2013). Selain itu, berdasarkan penelitian Abass *et al.*, (2012) PEG 400 juga dapat meningkatkan permeasi sediaan suppositoria yang diberikan melalui vagina. Namun, belum ditemukan secara khusus penggunaan PEG 400 sebagai *permeation enhancer* dalam sediaan gel yang digunakan secara intravagina. Oleh karena itu, berdasarkan uraian sebelumnya diperlukan pengembangan sistem penghantaran dari cabotegravir agar dapat memudahkan administrasi oleh pasien dan meningkatkan kenyamanan

penggunaannya serta memiliki kemampuan untuk berefek lokal dan berpenetrasi ke dalam sistemik. Penelitian ini bertujuan untuk memformulasikan sediaan gel termosensitif dari cabotegravir berbasis Pluronic® F127 dan F68 serta melihat pengaruh berbagai konsentrasi PEG 400 terhadap karakteristik fisik serta profil pelepasan dari sediaan gel termosensitif cabotegravir.

I.2 Rumusan Masalah

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

1. Bagaimana pengaruh dari variasi konsentrasi PEG 400 terhadap karakteristik fisik sediaan gel termosensitif cabotegravir berbasis Pluronic® F127 dan F68?
2. Bagaimana pengaruh dari variasi konsentrasi PEG 400 terhadap profil pelepasan sediaan gel termosensitif cabotegravir berbasis Pluronic® F127 dan F68?
3. Berapakah konsentrasi PEG 400 yang menghasilkan formula optimal untuk sediaan gel termosensitif cabotegravir berbasis Pluronic® F127 dan F68?

I.3 Tujuan Penelitian

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

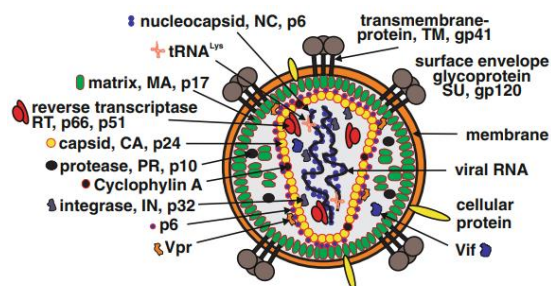
1. Untuk mengetahui pengaruh dari variasi konsentrasi PEG 400 terhadap karakteristik fisik sediaan gel termosensitif cabotegravir berbasis Pluronic® F127 dan F68.
2. Untuk mengetahui pengaruh dari variasi konsentrasi PEG 400 terhadap profil pelepasan sediaan gel termosensitif cabotegravir berbasis Pluronic® F127 dan F68.
3. Untuk menentukan konsentrasi PEG 400 yang menghasilkan formula optimal untuk sediaan gel termosensitif cabotegravir berbasis Pluronic® F127 dan F68.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

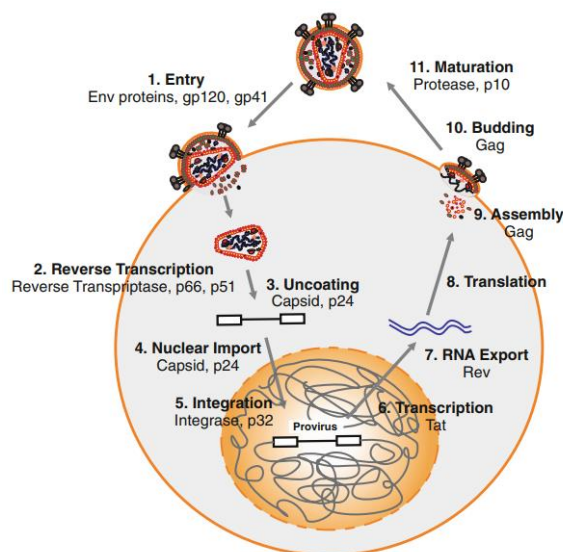
II.1 HIV (*Human Immunodeficiency Virus*)

HIV merupakan virus yang menyerang sistem kekebalan tubuh manusia dan termasuk ke dalam genus *lentivirus* famili *retroviridae* (Kirchhoff, 2016; Riskesdas, 2018). HIV terbagi menjadi 2 jenis yang berbeda secara genetik, yaitu HIV-1 dan HIV-2, meskipun memiliki genetik yang berbeda, kedua jenis HIV tersebut memiliki banyak kemiripan seperti cara penularan, masalah klinis, jalur replikasi, susunan gen dasar dan kemampuan kedua virus tersebut untuk berkembang menjadi *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS). Perbedaan antara HIV-1 dan HIV-2 terletak pada perkembangan HIV-2 yang lebih lambat untuk menjadi AIDS serta angka penularan yang lebih rendah (Nyamweya *et al.*, 2013). AIDS merupakan salah satu akibat dari melemahnya sistem kekebalan tubuh sehingga tubuh rentan terhadap infeksi oportunistik seperti *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Pneumocystis carinii*, toxoplasmosis, kandidiasis dan lain-lain (Naif, 2013).



Gambar 1. Struktur HIV (Kirchhoff, 2016)

Genom HIV mengandung gen retroviral tipe *gag*, *pol* dan *env* yang diapit oleh *long terminal repeats* (LTRs) dan mengandung promotor virus. Tipe *gag* berfungsi untuk mengkode protein struktural kapsid, matriks dan nukleokapsid virus. Tipe *pol* berfungsi untuk mengkode enzim *reverse transcriptase*, protease dan integrase virus. Tipe *env* berfungsi untuk mengkode glikoprotein gp120 dan gp41. HIV memiliki bentuk yang bulat dengan diameter 100-130 nm. Pembungkus virus terdiri dari membran lipid yang berasal dari sel inang dan mengandung protein seluler serta sekitar 7-12 kompleks trimerik dari protein pembungkus virus (Kirchhoff, 2016).



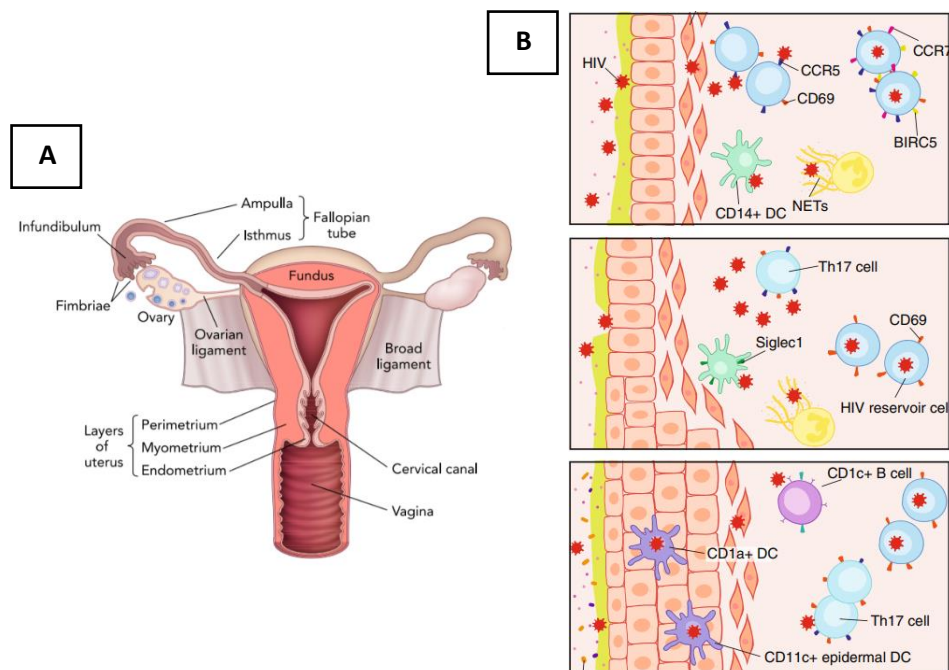
Gambar 2. Siklus hidup HIV (Kirchhoff, 2016)

HIV memiliki siklus hidup yang kompleks dan dapat dibagi menjadi fase awal serta fase akhir replikasi. Fase awal diawali dengan perlekatan virion pada permukaan sel dan berakhir dengan integrasi DNA proviral ke dalam genom sel inang. Fase akhir replikasi dimulai dengan inisiasi

transkripsi proviral dan berakhir dengan pelepasan virion progeni yang dapat menular. Pada sel T CD4+ yang menjadi sel target, siklus hidup HIV hanya berlangsung satu sampai dua hari sehingga berkaitan dengan kematian terprogram baik sel yang terinfeksi virus maupun sel yang tidak terinfeksi (Kirchhoff, 2016).

II.2 Vagina

Vagina merupakan tabung fibromuskular yang memanjang dari ruang depan serviks dan dilapisi dengan epitel skuamosa berlapis non-keratin di atas lapisan jaringan ikat yang longgar dan tipis, yaitu lamina propria (Siddique, 2003). Vagina memiliki panjang yang bervariasi, biasanya bagian anterior vagina memiliki panjang 6-7 cm, sedangkan bagian posterior 7-10 cm (Lewicky-Gaupp *et al.*, 2010).

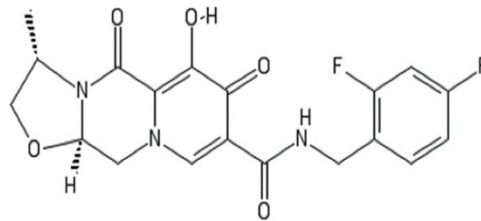


Gambar 3. Anatomi organ genital wanita (a) dan mukosa vagina terinfeksi HIV (b) (Elad *et al.*, 2020; Rodriguez-garcia, 2020)

Vagina berfungsi sebagai organ reproduksi dan juga terlibat dalam fungsi imunologis aktif yang dimediasi secara anatomi untuk mempertahankan lingkungan mikro yang kondusif bagi pelestarian dan keberadaan flora normal. Vagina memiliki 3 komponen lingkungan mikro yaitu epitel vagina, flora normal dan interaksi antara mikroba-mikroba serta inang-mikroba. Lingkungan epitel vagina terdiri dari satu lapisan sel basal dan 2-3 lapisan parabasal yang berproliferasi secara aktif. Sistem kekebalan tubuh pada mukosa vagina berperan penting dalam lingkungan interaksi antara inang-bakteri karena pada mukosa vagina terdapat sel T yang menyajikan antigen fungsional. Selain itu, pada mukosa vagina juga terdapat flora normal seperti *Lactobacillus* sp. yang dapat mempertahankan kondisi pH asam di vagina karena produksi asamnya sehingga dapat menghambat pertumbuhan organisme merugikan lainnya (Siddique, 2003).

II.3 Cabotegravir

CAB berbentuk bubuk kristal yang berwarna putih pucat hingga putih dengan rumus molekul $C_{19}H_{17}F_2N_3O_5$. CAB memiliki bobot molekul sebesar 405,36 gram/mol dan bersifat praktis tidak larut dalam air yang memiliki pH <9 serta sukar larut pada pH >10 (Mcpherson *et al.*, 2018). CAB merupakan agen antiretroviral penghambat transfer untai integrase yang kuat sehingga dapat digunakan sebagai pengobatan ataupun pencegahan infeksi HIV-1. CAB juga merupakan analog dari dolutegravir, namun CAB memiliki waktu paroh yang lebih lama serta memiliki potensi yang lebih baik pada konsentrasi rendah (Trezza *et al.*, 2015; Whitfield *et al.*, 2016).



Gambar 4. Struktur cabotegravir (Hassounah et al., 2017)

CAB tersedia dalam dua bentuk sediaan yaitu tablet dan injeksi IM. Tablet CAB digunakan untuk pemberian terapi HIV harian dengan dosis 30 mg setiap harinya, sedangkan *long term* injeksi IM CAB digunakan untuk pemberian bulanan hingga triwulan dengan dosis 400-800 mg karena sifatnya yang *long acting*. CAB yang dikonsumsi secara oral memiliki waktu paroh ± 40 jam dan mencapai konsentrasi maksimum plasma dalam 2 - 3 jam setelah pemberian. CAB dimetabolisme oleh *uridine diphosphate glucuronosyltransferase* (UGT)1A1, kemudian diekskresikan melalui feses sebesar 58% dan sisanya melalui urin. CAB yang diberikan melalui injeksi intramuskular mencapai konsentrasi maksimum di plasma 1 minggu setelah pemberian dengan waktu paroh 21 - 50 hari dan diekskresikan melalui urin dan feses (Mcpherson et al., 2018; Trezza et al., 2015).

II.4 Gel Termosensitif

Gel termosensitif merupakan sistem gel *in-situ* yang sensitif terhadap perubahan suhu sehingga akan berupa cairan sebelum diaplikasikan ke dalam tubuh dan berubah menjadi gel ketika diaplikasikan ke dalam tubuh (Akash et al., 2014; Deshkar et al., 2016). Penggunaan sistem gel *in-situ* memiliki beberapa keuntungan sehingga cukup populer untuk digunakan,

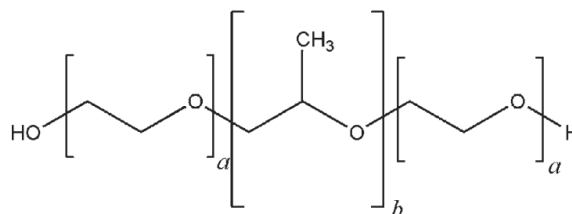
antara lain meningkatkan kepatuhan pasien, mengurangi frekuensi penggunaan obat, mengurangi efek samping penyerapan sistemik, penggunaan yang lebih mudah dibandingkan sediaan salep, dapat melepaskan obat secara berkelanjutan dan berkepanjangan serta meningkatkan kenyamanan saat pengaplikasian (Majeed and Khan, 2019; Mohanty *et al.*, 2018)

Pembentukan sistem gel *in-situ* memiliki beberapa mekanisme antara lain perubahan suhu, pertukaran pelarut, dan perubahan pH. Secara umum, sistem gel *in situ* digunakan pada beberapa rute pemberian seperti vagina, oftalmik, injeksi, hidung, rektal dan intraperitoneal. Gelasi *in-situ* dapat terjadi karena adanya interaksi ikatan silang rantai polimer dengan pembentukan ikatan non-kovalen ataupun kovalen dari polimer yang digunakan. Polimer yang dapat digunakan pada sistem gel termosensitif harus memiliki beberapa karakteristik ideal, yaitu tidak toksik, memiliki sifat aliran pseudoplastik, kemampuan melekat pada membran mukosa, serta mampu berubah menjadi gel pada suhu tubuh. Berdasarkan karakteristik ideal, terdapat beberapa polimer termosensitif yang dapat digunakan seperti Pluronic[®] (poloxamer), agar rose, poly(N-isopropylacrylamide), κ-carrageenan and polyacrylamide (Mohanty *et al.*, 2018; Zarrintaj *et al.*, 2019).

II.5 Uraian Bahan

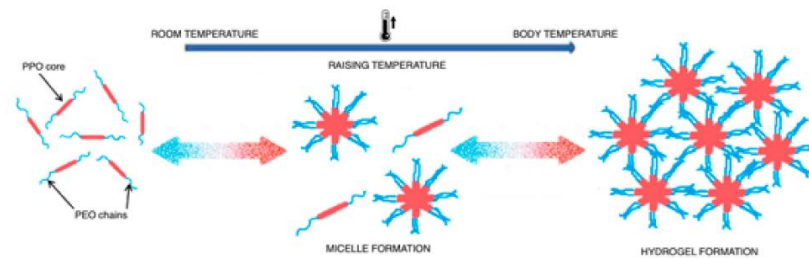
II.5.1 Pluronic®

Pluronic® atau poloxamer merupakan kopolimer tri-blok sintesis yang terdiri dari 2 bagian monomer yaitu polietilena oksida (PEO) dan propilena oksida (PPO). PPO yang bersifat hidrofobik terletak ditengah dan dikelilingi oleh PEO yang bersifat hidrofilik. Umumnya, Pluronic® berwujud butiran putih, granul, atau lilin (*wax*) yang tidak berbau dan tidak berasa.



Gambar 5. Struktur Pluronic® (Rowe *et al.*, 2009)

Pluronic® yang umum digunakan ialah Pluronic® F68, F87, F108, dan F127 karena sifatnya yang mudah larut dalam air. Pluronic terbagi menjadi beberapa jenis berdasarkan pada rasio PEO dan PPO. Pluronic® F127 memiliki rasio PEO sebesar 70% dan PPO sebesar 30%. Sedangkan, Pluronic® F68 memiliki rasio PEO sebesar 80% dan PPO sebesar 20% (Rowe *et al.*, 2009; Russo and Villa, 2019). Selain itu, Pluronic® juga bersifat tidak toksik, non-iritan, dan biokompatibel dengan berbagai jenis sel (Akash *et al.*, 2014).



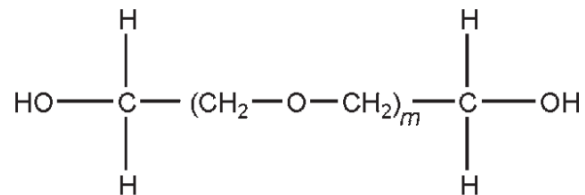
Gambar 6. Mekanisme kerja Pluronic® (Russo and Villa, 2019)

Pluronic® termasuk ke dalam surfaktan yang bersifat amfifilik sehingga Pluronic® mampu membentuk misel pada konsentrasi tertentu yang dikenal sebagai konsentrasi misel kritis. Hal tersebut menjadi salah satu alasan Pluronic® menjadi polimer termosensitif yang reversibel. Mekanisme kerja dari Pluronic® sehingga dapat berwujud cair pada suhu ruang dan berubah menjadi gel pada suhu tubuh ialah saat peningkatan suhu, maka akan terjadi interaksi antara PPO sehingga meningkatkan pembentukan misel. Suhu yang terus mengalami peningkatan akan membentuk agregat misel Pluronic® yang menyebabkan fluiditasnya menurun sehingga terjadi pembentukan gel. Proses tersebut berlangsung secara reversibel karena penurunan suhu akan mengakibatkan Pluronic® kembali ke dalam keadaan awalnya (Russo and Villa, 2019)

II.5.2 PEG (Poly(ethylene) Glycol)

PEG memiliki rumus molekul $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_m\text{CH}_2\text{OH}$, dimana mewakili jumlah gugus oksietilen. PEG memiliki wujud yang berbeda-beda berdasarkan bobot molekulnya. PEG dengan bobot molekul 200 - 600 memiliki wujud cairan kental yang tidak berwarna atau sedikit kuning serta

rasa dan bau yang pahit, sedangkan bobot molekul >1000 berwujud padat yang berwarna putih atau putih pucat serta bau yang sedikit manis.

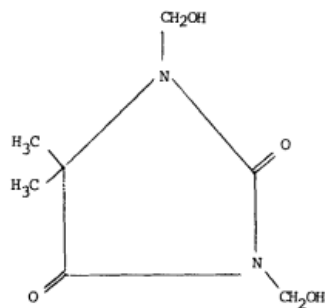


Gambar 7. Struktur PEG (Rowe *et al.*, 2009)

PEG merupakan zat yang hidrofilik dan stabil serta tidak mengiritasi kulit sehingga telah banyak digunakan dalam formulasi berbagai sediaan seperti topikal, parenteral, oral, rektal dan oftalmik. PEG dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan atau disolusi dari bahan yang sukar larut dalam air. Seluruh jenis PEG memiliki sifat yang larut air, aseton, metanol dan etanol 95%. Selain itu, PEG juga bersifat stabil secara kimia pada udara dan larutan, walaupun PEG dengan bobot molekul <2000 gram/mol bersifat higroskopis. PEG harus disimpan dalam wadah yang tertutup baik di tempat yang sejuk dan kering (Rowe *et al.*, 2009).

II.5.3 DMDM Hidantoin

Dimetilol Dimetil Hidantoin (DMDM Hidantoin) merupakan pengawet yang dapat digunakan dalam produk kosmetik dengan konsentrasi hingga 1%. DMDM hidantoin berwujud kristal putih yang kurang berbau dan memiliki bobot molekul 188,19 gram/mol (Liebert, 1998).



Gambar 8. Struktur DMDM hidantoin (Liebert, 1998)

DMDM hidantoin memiliki kemampuan sebagai agen antimikroba yang bersifat spektrum luas sehingga efektif dalam melawan kapang, khamir, bakteri Gram positif dan Gram negatif (Liebert, 1998).

BAB III

METODE PENELITIAN

III.1 Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini antara lain anak timbangan, timbangan analitik (Sartorius®), timbangan gram kasar, *magnetic stirrer*, mikropipet (Mettler®), sonikator (Krisbow®), spektrofotometer UV-Vis (Dynamica®), pH-meter (PL-700® Tipe PC), pipet volume, vortex, dan viskometer Brookfield (NDJ-5S Viscometer), dan alat gelas (Pyrex®).

Bahan-bahan yang digunakan pada penelitian ini antara lain Cabotegravir (ViiV Healthcare, USA), Pluronic® F127 (BASF), Pluronic® F68 (BASF), polietilen glikol 400 (PEG 400), asam asetat (CH₃COOH), asam klorida (HCl) 0,1 N, asam laktat, *aquadest*, DMDM hidantoin, gliserin, glukosa, kalium hidroksida (KOH), kalsium hidroksida (Ca(OH)₂), metanol PA, mukosa vagina babi, natrium hidroksida (NaOH) 0,1 N, natrium klorida (NaCl), dan urea.

III.2 Metode Kerja

III.2.1 Penyiapan Cairan Vagina Buatan

Cairan vagina buatan disiapkan dengan menimbang sebanyak 1,6 gram asam laktat, 0,8 gram asam asetat, 0,178 gram Ca(OH)₂, 4 gram glukosa, 0,013 gram gliserin, 2,81 gram NaCl, 1,12 gram KOH, dan 0,32 gram urea, kemudian campuran tersebut dilarutkan dalam ±700 mL