

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Vagina

2.1.1 Struktur Vagina

Vagina merupakan suatu saluran muskulo membranosa yang menghubungkan vulva dan uterus. Vagina terletak di antara vesika urinaria dan rektum. Fungsi vagina terutama untuk melakukan hubungan seksual, jalan untuk janin pada saat lahir atau partus, saluran ekskresi cairan terutama darah haid, di samping diperlukan oleh para dokter terutama dokter kebidanan dan penyakit kandungan untuk mengetahui alat genitalia interna dengan pemeriksaan dalam (Swarbich,2007).

Vagina berupa saluran sepanjang 7,5-8,5 cm. Ujung atasnya berhubungan dengan *cervix* (leher rahim), sedangkan ujung bawahnya berhubungan dengan vulva. Dinding vagina memiliki banyak lipatan dan dilapisi oleh epitelium yang terbentuk dari lapisan skuamosa. Selaput pada vagina merupakan selaput lendir, lapisan dalamnya memiliki struktur yang sama dengan kulit, tetapi permukaannya tetap lembab karena adanya cairan yang berasal dari pembuluh darah pada lapisan yang lebih dalam (Swarbich,2007).

Vagina memiliki ciri-ciri khusus meliputi mempunyai mikroflora yang terdapat di dalamnya, mempunyai pH asam dan adanya

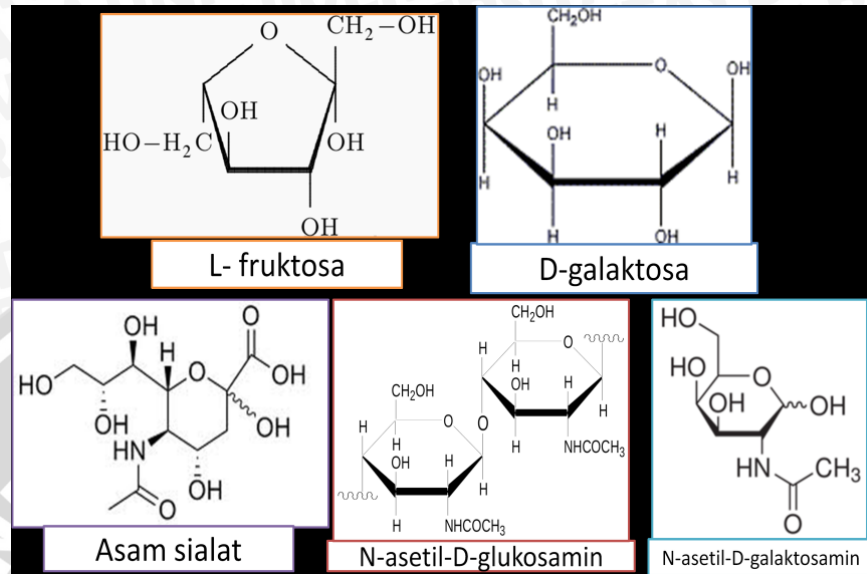
perubahan dalam organnya terkait hormon. Flora normal vagina merupakan sistem yang dinamis terutama yang mengandung *Lactobacillus*. Organisme ini paling banyak terdapat di lingkungan vagina bersama-sama dengan bakteri anaerob. *Lactobacillus* menghasilkan cukup banyak asam laktat untuk menjaga keasaman vagina berada pada rentang 4-5 (Swarbich,2007).

2.1.2 Struktur dan Kandungan Mukus

Mukus merupakan sekret jernih dan kental serta melekat, membentuk lapisan tipis, berbentuk gel kontinyu yang menutupi dan beradhesi pada permukaan epitel mukosa. Mukus di sintesis oleh sel goblet. Tebal mukus bervariasi antara 50-450 um. Di dalam mukus terdapat musin yang mengandung glikoprotein dengan berat molekul yang memungkinkan untuk polimer dapat menempel dan mengalami penetrasi (Bahaudin *et al*,2012).

Biasanya mukus terdiri dari air 95%, glikoprotein, lemak 0,5-5%, garam-garam mineral 1% dan protein bebas 0,5-1%. Namun, komposisi ini dapat berbeda pada setiap individu walau hanya dengan perbedaan konsentrasi yang kecil. Komponen utama mukus yang bertanggung jawab pada viskositas serta sifat adhesi dan kohesinya adalah glikoprotein, suatu protein berbobot molekul tinggi yang memiliki unit oligosakarida (rata-rata 8-10 residu monosakarida dari 5 jenis monosakarida, seperti L-fruktosa, D-galaktosa, N-asetil-D-glukosamin, N-asetil-D-galaktosamin dan asam sialat. Unit-unit monosakarida tersebut terikat dalam rantai oligosakarida. Dengan adanya gugus-gugus tersebut membuat musin dapat berikatan dengan

gugus fungsi yang ada pada polimer (Bahaudin *et al*,2012).



Gambar 2.1 Struktur Gula dalam Glikoprotein (Bahaudin *et al*,2012)

2.2 Sediaan Rute Vagina

Banyak jenis produk yang telah dirancang untuk rute vagina termasuk krim, gel, supositoria, serbuk, larutan, suspensi, dan tablet. Absorpsi rute vagina digambarkan melalui kinetika orde pertama sebagai dua jalur paralel, lipoidal dan jalur pori berair (Lieberman *et al*,1989).

Tablet adalah sediaan obat yang dicetak dari serbuk kering, kristal atau granul. Tablet berbentuk padat dan biasanya dibuat dengan penambahan bahan eksipien (bahan tambahan), seperti pengisi, pengikat, disintegrator, dan glidan. Tablet berbeda dalam hal ukuran, bentuk, berat, kekerasan, daya hancurnya dan dalam aspek lainnya tergantung pada cara pemakaian tablet serta metode pembuatannya (Ansel,1989).

Tablet vaginal adalah tablet yang telah dirancang untuk penghantaran obat melalui vagina dalam pengobatan infeksi lokal, sistemik dan penyerapan ke dalam jaringan vagina. Dinding vagina yang terdiri dari jaringan vaskular memberikan potensi absorpsi yang baik di seluruh lapisan membran. Hanya senyawa yang memiliki penggunaan khusus dalam mengobati sistem reproduksi yang diberikan melalui rute vagina. Banyak obat yang diserap dengan baik melalui rute ini dan akan memberikan absorpsi serta penetrasi yang efektif (Lieberman *et al*,1989).

Desain formulasi tablet vaginal harus bertujuan untuk memberikan erosi tablet dalam cairan vagina, sebagai timbal balik dari tujuan untuk memberikan waktu kontak selama mungkin sehingga bisa meningkatkan efektivitasnya. Selain itu sediaan untuk rute vagina harus tetap mampu menjaga pH normal vagina. Tablet vaginal biasanya memiliki massa dari 1-1,5 g, berbentuk datar dengan oval, buah pir, atau siluet berbentuk peluru. Obat yang paling sering digunakan dalam pengobatan rute vagina yakni nistatin, clotrimazole, metronidazole, dan sulfonamid (Lieberman *et al*,1989).

2.3 Pelepasan Obat

Fase biofarmasetik melibatkan seluruh unsur-unsur yang terkait mulai saat pemberian obat hingga terjadinya penyerapan zat aktif. Peristiwa tersebut tergantung pada cara pemberian dan bentuk sediaan. Fase biofarmasetik dapat diuraikan dalam tiga tahap utama yaitu disintegrasi (pelepasan), disolusi (pelarutan) dan absorpsi (penyerapan). Ketiga hal tersebut selanjutnya mempengaruhi intensitas farmakologik dan kinetik zat aktif suatu obat di dalam tubuh. Dengan demikian fase biofarmasetik

merupakan salah satu kunci penting untuk memperbaiki aktivitas terapeutik (Aiche, 1993).

Pada umumnya produk obat mengalami absorpsi sistemik melalui suatu rangkaian proses. Proses tersebut meliputi (1) disintegrasi produk obat yang diikuti pelepasan obat; (2) pelarutan obat; (3) absorpsi melewati membran sel menuju sirkulasi sistemik. Di dalam proses disintegrasi obat, pelarutan dan absorpsi, kecepatan obat mencapai sistem sirkulasi ditentukan oleh tahapan yang paling lambat dalam rangkaian tersebut (Shargel,1985).

Tahap yang paling lambat di dalam suatu rangkaian proses kinetik disebut tahap penentu kecepatan (*rate limiting step*). Untuk obat-obat yang mempunyai kelarutan kecil dalam air, laju pelarutan seringkali merupakan tahap yang paling lambat, oleh karena itu mengakibatkan terjadinya efek penentu kecepatan terhadap bioavailabilitas obat. Tetapi sebaliknya, untuk obat yang mempunyai kelarutan besar dalam air, laju pelarutannya cepat sedangkan laju lintas atau tembus obat lewat membran merupakan tahap paling lambat atau merupakan tahap penentu kecepatan (Shargel,1985).

Untuk merancang suatu produk obat yang akan melepaskan obat aktif dalam bentuk yang paling banyak berada dalam sistemik, farmasis harus mempertimbangkan (1) jenis produk obat (larutan, suspensi, supositoria); (2) sifat bahan tambahan dalam produk obat; dan (3) sifat fisikokimia obat itu sendiri. Seperti dikatakan sebelumnya, bioavailabilitas obat aktif dalam suatu bentuk sediaan pada bergantung pada beberapa faktor, yang meliputi (1) disintegrasi produk obat dan pelepasan partikel obat aktif; (2) pelarutan obat; dan (3) absorpsi atau permeasi obat melintasi membran sel (Shargel,1985).

Yang pertama adalah proses disintegrasi atau pelepasan obat dari sediaan. Sebelum absorpsi terjadi, suatu produk obat padat harus mengalami disintegrasi ke dalam partikel-partikel kecil dan melepaskan obat. Proses disintegrasi tidak menggambarkan pelarutan sempurna tablet atau obat. Disintegrasi yang sempurna ditakrifkan oleh USP XX sebagai "keadaan di mana berbagai residu tablet, kecuali fragmen-fragmen penyalut yang tidak larut, tinggal dalam saringan alat penguji sebagai massa yang lunak dan jelas tidak mempunyai inti yang teraba" (Shargel,1985).

Yang kedua, pelarutan (disolusi) merupakan proses di mana suatu bahan kimia atau obat menjadi terlarut dalam suatu pelarut. Laju pelarutan obat-obat dengan kelarutan dalam air sangat kecil dari bentuk sediaan padat yang utuh atau terdisintegrasi dalam saluran cerna sering mengendalikan laju absorpsi sistemik obat. Hal-hal yang mempengaruhi pelarutan obat adalah sifat fisikokimia obat, faktor formulasi dan uji pelarutan in vitro (Shargel,1985).

2.4 Metode Kempa Langsung

Metode kempa langsung merupakan suatu proses pencetakan tablet secara langsung dari campuran obat dan bahan tambahan yang akan mengalir serempak ke dalam ruang cetak tablet dan tidak memerlukan perlakuan awal melalui granulasi basah atau kering (Lachman et al,1986).

Keuntungan menggunakan metode kempa langsung adalah lebih ekonomis karena validasi proses lebih sedikit, dalam prosesnya tidak memerlukan kondisi lembab dan pemanasan, lebih singkat dalam prosesnya, disosiasi partikelnya sangat baik, lebih stabil, dan ukuran

partikelnya merata serta memiliki waktu hancur dan disolusi yang lebih baik karena tidak melewati proses granul, tetapi langsung menjadi partikel (Lachman et al,1986).

Dalam metode kempa langsung pemilihan zat aktif yang cocok sangatlah penting, hal ini dikarenakan kondisi fisikokimia zat aktif mempengaruhi stabilitas dan kekompakan tablet. Persyaratan zat aktif yang cocok untuk pembuatan tablet kempa langsung antara lain alirannya baik, kompresibilitasnya baik, mempunyai bentuk kristal polimorf, dan mampu menciptakan adhesifitas dan kohesifitas dalam massa tablet (Lieberman et al,1989).

Beberapa syarat bahan tambahan yang digunakan untuk metode kempa langsung adalah memiliki kemampuan mengalir yang tinggi, mudah untuk dikempa, dapat bercampur dengan berbagai jenis bahan aktif, tidak menunjukkan perubahan sifat fisikokimia selama penyimpanan, relatif tidak mahal, dapat bercampur dengan bahan warna secara homogen, tidak mempengaruhi avabilitas biologis dari bahan aktif, dapat dikerjakan ulang tanpa kehilangan daya alir, serta stabil terhadap udara, kelembaban dan panas (Lachman et al,1986).

Sementara itu resiko atau permasalahan yang mungkin timbul dalam metode kempa langsung adalah (Lieberman et al,1989):

1. Bila terjadi perbedaan ukuran partikel dan kerapatan bulk antara zat aktif dengan pengisi ataupun eksipien lainnya dapat menimbulkan stratifikasi di antara granul yang selanjutnya dapat menyebabkan kurang seragamnya kandungan zat aktif di dalam tablet.
2. Zat aktif dengan dosis yang besar tidak mudah untuk dikempa langsung

karena itu biasanya digunakan 30% dari formula agar memudahkan proses pengempaan sehingga pengisi yang dibutuhkan makin banyak dan mahal.

3. Dalam beberapa kondisi pengisi dapat berinteraksi dengan obat seperti senyawa amin dan laktosa spray dried dan menghasilkan warna kuning.
4. Pada kempa langsung mungkin terjadi aliran statik yang terjadi selama pencampuran dan pemeriksaan rutin sehingga keseragaman zat aktif dalam granul terganggu.
5. Sulit dalam pemilihan eksipien karena eksipien yang digunakan harus bersifat; mudah mengalir; kompresibilitas yang baik; kohesifitas dan adhesifitas yang baik.

2.5 Formulasi

2.5.1 Mukoadhesive

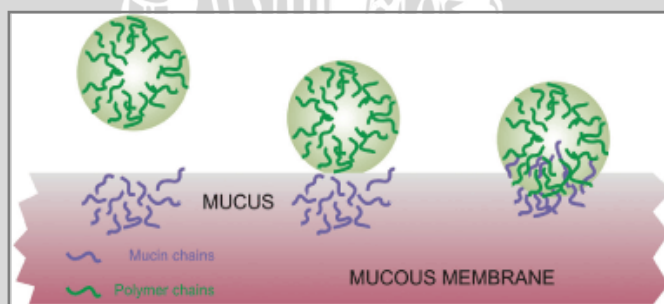
Mukoadhesive berasal dari kata mukosa dan adhesi. Mukosa merupakan membran pada tubuh yang bersifat semipermeabel dan mengandung musin. Sedangkan adhesi berarti gaya molekuler pada area kontak antar elemen yang berbeda agar dapat berikatan satu sama lain. Jadi, mukoadhesive adalah sistem pelepasan obat dimana terjadi ikatan antara polimer alam atau sintetik dengan substrat biologi yaitu permukaan mukus (Bahaudin *et al*,2012).

Sistem penghantaran ini digunakan untuk memformulasikan sediaan lepas terkendali dengan tujuan memperpanjang waktu tinggal obat tersebut di saluran cerna dan mengatur kecepatan serta

jumlah obat yang dilepas. Selain itu sistem penghantaran ini menyebabkan terjadinya kontak yang sangat baik antara bentuk sediaan dan jaringan yang mengabsorpsi, yang akan menyebabkan konsentrasi obat pada tempat lokal cenderung tinggi dan diharapkan akan terjadi aliran obat yang tinggi (Agoes,2000).

2.5.1.1 Mekanisme Kerja Polimer Mukoadhesive

Prinsip penghantaran obat dengan sistem mukoadhesive adalah memperpanjang waktu tinggal obat pada organ tubuh yang mempunyai lapisan mukosa. Sistem mukoadhesive akan dapat meningkatkan kontak yang lebih baik antara sediaan dengan jaringan tempat terjadinya absorpsi sehingga konsentrasi obat terabsorpsi lebih banyak dan diharapkan akan terjadi aliran obat yang tinggi melalui jaringan tersebut. Adapun secara keseluruhan mekanisme kerja dari polimer mukoadhesive dijelaskan dalam Gambar 2.2 sebagai berikut (Bahaudin *et al*,2012) :



Gambar 2.2 Tahapan Mekanisme Bioadhesif

1. Terjadi kontak antara polimer dengan permukaan mukosa yang disebabkan karena adanya pembasahan yang baik ataupun karena swelling pada polimer.
2. Setelah berkontak, terjadi penetrasi dari rantai polimer

kedalam permukaan jaringan atau interpenetrasi rantai polimer dan mukosa.

3. Terbentuklah ikatan kimia antara rantai polimer dengan molekul musin, yang mempertahankan pelekatan polimer ke mukosa.

Selain mekanisme utama tersebut ada mekanisme lainnya yakni (Bahaudin *et al*,2012) :

1. Mekanisme Kimia

a. Teori elektronik

Adhesi terjadi sebagai akibat pembentukan *electric double layer*. Akibat adanya gaya tarik-menarik elektrostatik antara polimer mukoadhesive (terutama yang bermuatan positif) dengan glikoprotein pada musin yang bermuatan negatif.

b. Teori Adsorpsi

Adhesi terjadi akibat pembentukan ikatan hidrogen dan gaya van der Waals antara polimer mukoadhesive dengan membran mukosa.

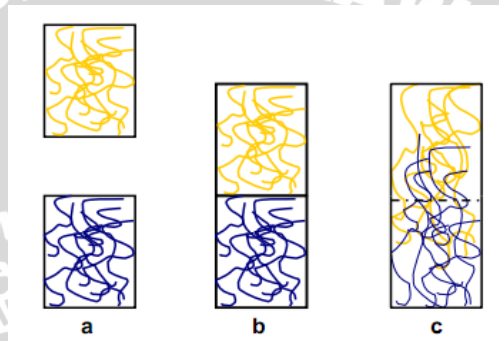
2. Mekanisme Fisika

a. Teori Pembasahan

Terjadi karena adanya kemampuan polimer mukoadhesive untuk menyebar secara spontan pada permukaan mukosa. Kontak antara polimer mukoadhesive dengan cairan tubuh menyebabkan polimer terbasahi sehingga dapat melekat pada membran mukosa yang lembab.

b. Teori Interpenetrasi (Difusi)

Terjadi interdifusi rantai polimer dengan musin yang dikendalikan oleh gradien konsentrasi dan dipengaruhi oleh panjang serta mobilitas rantai molekul. Seberapa jauh rantai polimer berpenetrasi tergantung pada koefisien difusi dan waktu kontak.



Gambar 2.3 Mekanisme Mukoadhesive Menggunakan Teori Difusi (Bahaudin *et al*,2012)

c. Teori Fraktur

Teori fraktur menjelaskan mengenai kegagalan suatu sediaan untuk melekat pada lapisan mukus karena terjadi hidrasi yang berlebihan. Hidrasi berlebihan tersebut membentuk massa gel yang licin sehingga sulit melekat pada permukaan mukosa.

Selain mekanisme tersebut adapula ikatan yang terjadi antara mukoadhesive dan mukosa epitel vagina yakni (Bahaudin *et al*,2012):

1. Ikatan ionik

Terjadi apabila dua muatan ion yang berlawanan saling

tarik menarik melalui interaksi elektrostatik membentuk ikatan yang kuat.

2. Ikatan kovalen

Terjadi peristiwa saling memberi dan menerima electron pada pasangan elektron untuk memenuhi orbital keduanya. Jenis ikatan ini sangat kuat.

3. Ikatan hydrogen

Terjadi apabila atom hidrogen yang membawa muatan agak positif, terikat secara kovalen dengan atom elektronegatif, seperti oksigen, fluorine atau nitrogen.

4. Ikatan Van der Walls

Jenis ikatan yang paling lemah yang timbul karena adanya interaksi dipol-dipol dan dipol-menginduksi daya tarik dipol pada molekul polar dan gaya dispersi dari substansi nonpolar.

2.5.1.2 Faktor yang Mempengaruhi Sistem Mukoadhesive

Faktor penting yang mempengaruhi sistem penghantaran mukoadhesive ke epitel mukosa yakni (Bahaudin *et al*,2012) :

1. Polimer Mukoadhesive

a. Bobot molekul

Dengan meningkatnya bobot molekul polimer, terjadi peningkatan kekuatan mukoadhesive polimer. Polimer dengan berat molekul besar yang non hidrat membentuk ikatan yang akan berinteraksi dengan substrat, sementara polimer dengan berat molekul rendah akan membentuk gel lemah

yang mudah larut.

b. Konsentrasi polimer mukoadhesive

Secara umum, konsentrasi polimer dalam kisaran 1-2,5%.

Untuk sediaan padat, semakin besar konsentrasi polimer maka semakin kuat sifat adhesinya.

c. Fleksibilitas rantai polimer

Rantai polimer yang fleksibel membantu penetrasi dan proses belitan rantai polimer dengan lapisan mukosa menjadi lebih baik sehingga meningkatkan kekuatan bioadhesif.

Fleksibilitas dari rantai polimer umumnya dipengaruhi oleh reaksi tautan silang dan hidrasi polimer jaringan. Semakin banyak reaksi tautan silang, fleksibilitas dari rantai polimer berkurang.

2. Faktor Lingkungan

a. pH

pH medium berpengaruh dalam kemampuan mukoadhesive suatu polimer, contohnya pada chitosan. Pada pH yang netral atau basa, chitosan akan memiliki kemampuan mukoadhesive yang baik.

b. Waktu kontak

Dengan peningkatan waktu kontak, terjadi proses peningkatan hidrasi dari matriks polimer kemudian proses interpenetrasi dari rantai polimer. Lapisan fisiologis mukosa dapat bervariasi tergantung pada patogenesis-sifat fisiologis tubuh manusia.

3. Faktor Fisiologis

a. Waktu penggantian musin (*mucin turn over*)

Penggantian molekul musin secara alamiah dari lapisan mukus, penting untuk 2 hal. Pertama, penggantian musin diperkirakan akan membatasi waktu tinggal mukoadhesive pada lapisan mukus. Seberapa pun kekuatan mukoadhesive, mukoadhesive akan lepas dari permukaan karena penggantian musin. Kecepatan penggantian akan berbeda dengan keberadaan mukoadhesive. Kedua, penggantian musin akan melarutkan sejumlah molekul musin. Molekul ini berinteraksi dengan mukoadhesive sebelum terjadi interaksi dengan lapisan mukus.

b. Penyakit tertentu

Adanya penyakit yang dapat merubah sifat-sifat fisikokimia dari mukus. Perubahan struktural mukus pada kondisi penyakit ini belum diketahui secara pasti. Jika mukoadhesive akan digunakan dalam keadaan sakit, maka sifat mukoadhesi harus terlebih dahulu dievaluasi pada kondisi yang sama.

2.5.1.3 Karakteristik Polimer Mukoadhesive

Beberapa karakteristik dari polimer yang dipertimbangkan untuk dijadikan bahan tambahan yakni (Bahaudin *et al*,2012) :

1. Polimer memiliki produk degradasi yang non-toksik dan tidak bersifat mengabsorpsi pada saluran mukosa.
2. Tidak bersifat iritan pada membran mukus.
3. Tidak memiliki ikatan kovalen yang kuat dengan permukaan

sel epitel mukus.

4. Dapat menghantarkan obat secara cepat menuju suatu jaringan dan harus bisa mengantarkan agen aktif obat pada *site spesifiknya*.
5. Dapat bekerja bersama dengan obat dan tidak mengalami hidrasi yang berlebihan pada pelepasan obat.
6. Polimer tidak mengalami dekomposisi pada penyimpanannya.
7. Harga dari polimer terjangkau.
8. Dapat bercampur dengan zat aktif namun tidak menghalangi pelepasan obat, dan memiliki kestabilan yang baik.

Karakteristik-karakteristik tersebut dipengaruhi oleh sifat fisikokimia polimer, seperti muatan, adanya ikatan hidrogen, hidrofobitas, fleksibilitas, dan bobot molekul. Faktor lingkungan yang perlu diperhatikan meliputi kelarutan, pH, kekuatan ionik, dan kehadiran garam lain (misalnya garam empedu) atau makromolekul lain (misalnya antibodi, enzim, atau polisakarida) (Bahaudin *et al*,2012).

Polimer mukoadhesive dapat bersifat *biodegradable* maupun *non- biodegradabel*. Beberapa sifat fisikokimia polimer yang berpotensi memberikan sifat adhesif antara lain (Bahaudin *et al*,2012) :

1. Memiliki berat molekul yang besar (>100000 Da), dibutuhkan untuk menghasilkan interpenetrasi dan pembelitan dengan rantai musin.
2. Berupa molekul hidrofilik yang mengandung sejumlah besar

gugus fungsional sehingga dapat membentuk ikatan hidrogen dengan musin.

3. Polielektrolit anionik dengan densitas muatan hidroksil dan karboksil yang tinggi.

2.5.1.4 Keuntungan Polimer Mukoadhesive

Adapun keuntungan penggunaan polimer mukoadhesive adalah sebagai berikut (Bahaudin *et al*,2012) :

1. Dapat membuat obat dengan target spesifik, yaitu pada membran mukosa pada tubuh seperti pada lambung atau pada usus, sehingga dapat meningkatkan efektivitas obat.
2. Memungkinkan untuk mempertahankan waktu tinggal obat seperti di dalam saluran cerna, yang akan memberikan respon klinik yang diperpanjang dan konsisten pada penderita.
3. Waktu paruh obat menjadi lebih panjang sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien karena dapat menurunkan frekuensi pemberian obat kepada pasien.
4. Kenyamanan penggunaan obat menjadi pada pasien menjadi lebih baik.

2.5.1.5 Klasifikasi Polimer Mukoadhesive

Polimer mukoadhesive berdasarkan sumbernya, digolongkan menjadi 2 (Bahaudin *et al*,2012) :

1. Polimer sintetik

Contohnya antara lain derivat selulosa (metilselulosa, etilselulosa), poli(asam akrilat), polietilenoksida, dan polivinil

alkohol.

2. Polimer alami

Contohnya antara lain tragakan, natrium alginat, guar gum, karaya gum, lektin, gelatin, dan pektin.

Sedangkan, berdasarkan mekanisme kerjanya, dapat digolongkan menjadi (Bahaudin *et al*,2012) :

1. Polimer Hidrofilik

Polimer larut air yang akan mengembang setelah mengalami kontak dengan air dan akan terdisolusi. Contohnya antara lain metil selulosa, hidroksietil selulosa, karbomer, chitosan, CMC Na, hidroksi propil metil selulosa, termasuk juga polivinil pirolidon.

2. Hidrogel

Rantai polimer yang memiliki *crosslink* dan memiliki kemampuan mengembang yang terbatas di dalam air. Kemampuan ini tergantung pada gugus fungsional yang bersifat hidrofilik (hidroksil, amino, dan karboksil). Selain mengabsorpsi air, polimer ini juga memiliki kemampuan adhesi pada mukus yang melindungi epitel. Contohnya antara lain poli (asam akrilat), karagenan, natrium alginat, dan guar gum.

3. Polimer termoplastik

Polimer ini meliputi *non-erodible neutral polystyrene* dan *semi-crystalline bio- erodible*. Contohnya antara lain polianhidrida, asam polilaktid, hidroksi propil metil selulosa, CMC Na.

2.5.1.6 Uji daya adhesi

Terdapat beberapa metode yang digunakan untuk mengukur kemampuan mukhoadhesive. Secara umum metode tersebut dibagi menjadi dua yaitu *in vitro* dan *in vivo* (Ahuja *et al*,1997) :

1. Metode *in vitro*

Kebanyakan metode *in vitro* berdasarkan pengukuran *tensile/shear stress*. Dalam beberapa penelitian metode ini digunakan karena memberikan hasil uji mukhoadhesive yang lebih baik. Selain itu metode ini telah sering dan banyak digunakan untuk pengukuran mukhoadhesive. Metode *tensile strenght* mengukur tekanan yang dibutuhkan untuk memecah ikatan adhesi antara membran model dan poline uji. Instrumen yang digunakan adalah timbangan yang dimodifikasi atau *tensile tester*

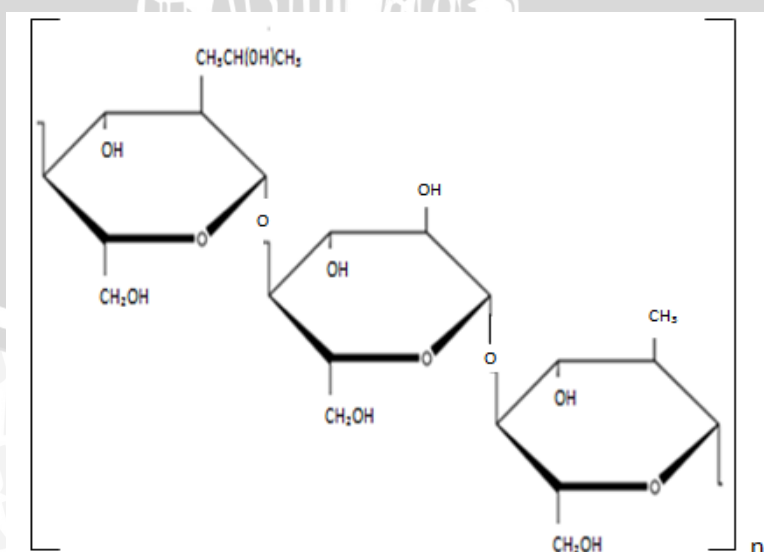
2. Metode *in vivo*

Pengukuran *in vivo* relatif sedikit. Beberapa dari metode yang dilaporkan pengukuran waktu penempatan mukhoadhesive pada sisi aplikasi. Waktu transit di saluran cerna pada beberapa mukhoadhesive diuji dengan radio isotop. Pada beberapa penelitian menyelidiki waktu transit di saluran cerna dengan mengembangkan metode *in vivo* pada tikus. Caranya dengan menandai bahan-bahan mukhoadhesive di lambung dan mukus dengan radioaktif pada potongan usus

2.6 Monografi Bahan Sediaan Tablet Vaginal Metronidazol

2.6.1 Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC)

HPMC memiliki nama lain yang sangat beragam diantaranya Methocel, Metilselulosa propilenglikol eter, metil hidroksipropilselulosa, Metolose. HPMC berupa serbuk putih atau hampir putih, tidak berbau, tidak berasa. Berat Molekul sebesar 10000 – 1500000. Senyawa ini larut dalam air dingin, praktis tidak larut dalam kloroform, etanol (95%) dan eter; namun larut dalam campuran etanol dan klorometana, campuran metanol dan diklorometana, serta campuran air dan alkohol. Larut dalam larutan aseton encer, campuran diklorometana dan propan-2-ol, dan pelarut organik lain. pH yang sesuai yakni 5-7,5 (Bahaudin *et al*,2012). HPMC memiliki kompresibilitas yang baik ($\pm 5\%$) sehingga sangat cocok digunakan dalam metode kempa langsung. Selain itu dalam beberapa penelitian telah menggunakan HPMC sebagai polimer mukoadhesive dengan metode kempa langsung (Rowe, *et al*, 2006).



Gambar 2.4 Struktur kimia HPMC (Bahaudin *et al*,2012)

HPMC memiliki banyak kegunaan diantaranya sebagai matriks bioadhesif, matriks penyalut, matriks sustained release, bahan pengemulsi, matriks mukoadhesive, bahan pensuspensi, matriks extended release, matriks dalam modifikasi pelepasan. Serbuk HPMC memiliki stabilitasnya yang cukup baik akan tetapi higroskopis setelah dilakukan pengeringan. Sebagai larutan HPMC stabil pada pH 3-11. Serbuk sebaiknya disimpan dalam wadah tertutup rapat dalam tempat yang sejuk dan kering. Senyawa ini memiliki inkompatibilitas dengan agen pengoksidasi, HPMC tidak akan membentuk kompleks dengan garam logam atau molekul organik ionik menjadi bentuk yang tidak larut dan mengendap (Bahaudin *et al*,2012).

HPMC merupakan polimer semi sintetis yang bersifat hidrofilik dan biodegradable yang dapat terdegradasi oleh enzim selulose. Ketika terjadi kontak dengan air atau cairan GIT maka akan terjadi hidrasi dan peregangan rantai sehingga dapat membentuk lapisan gel kental. Pelepasan obat dapat terjadi melalui difusi dan atau erosi dari matriks. Campuran dari alkil hidroksi alkil selulosa eter yang terdiri dari gugus metoksi dan hidroksipropil. Maka, gugus hidroksil akan membentuk ikatan hidrogen dengan gugus hidrofilik fungsional (karboksil atau hidroksil) pada polimer mukoadhesive sehingga menghalangi atau mencegah interaksi tegangan permukaan mukosa. Formasi ikatan hidrogen antara gugus hidrofilik polimer mukoadhesive dengan lapisan mukus dari permukaan mukosa merupakan faktor yang menentukan lamanya

mukoadhesive yang terjadi (Bahaudin *et al*,2012).

2.6.2 Magnesium Stearat

Magnesium stearat merupakan senyawa magnesium dengan campuran asam-asam organik padat yang diperoleh dari lemak, terutama terdiri dari magnesium stearat dan magnesium palmitat dalam berbagai perbandingan. Mengandung setara dengan tidak kurang dari 6,8% dan tidak lebih dari 8,3% MgO (Depkes RI, 1995).

Magnesium stearate merupakan serbuk ringan, halus, berwarna putih dan voluminus, memiliki bau samar asam stearat dan rasa yang khas. Serbuk bebas dari butiran dan mudah melekat pada kulit. Magnesium stearate banyak digunakan pada formulasi kosmetik, makanan, dan farmasetika. Magnesium stearate digunakan sebagai pelumasan pada pembuatan kapsul dan tablet dengan konsentrasi antara 0,25% dan 5,0%. Dalam metode kempa langsung penggunaan magnesium stearat sebagai pelumasan telah terbukti baik dan bisa meningkatkan kompresibilitas dari sediaan. Magnesium stearate inkompatibel dengan asam kuat, basa, dan garam besi. Hindari pencampuran dengan bahan pengoksidasi kuat. Magnesium stearate juga tidak bisa digunakan pada produk yang mengandung aspirin, beberapa vitamin, dan sebagian besar garam alkaloid (Rowe, *et al*, 2006).

2.6.5 Talcum

Talcum atau talk adalah magnesium silikat hidrat alam, kadang-kadang mengandung sedikit aluminium silikat. Talk merupakan

serbuk hablur sangat halus, berwarna putih atau putih kelabu, berkilat, mudah melekat pada kulit, dan bebas butiran (Depkes RI, 1995).

Talk berfungsi sebagai *anticaking agent*, glidan, pengisi tablet dan kapsul, serta sebagai pelubrikan pada tablet dan kapsul. Talk juga digunakan sebagai glidan pada formulasi tablet dengan kadar 1–5%. Glidan ditambahkan dalam formulasi untuk menaikkan/meningkatkan fluiditas massa yang akan dikempa, sehingga massa tersebut dapat mengisi die dalam jumlah yang seragam. Sebagai glidan, talk telah terbukti lebih baik daripada amilum (Rowe, *et al*, 2006).

2.6.6 **Crosscarmellose Sodium**

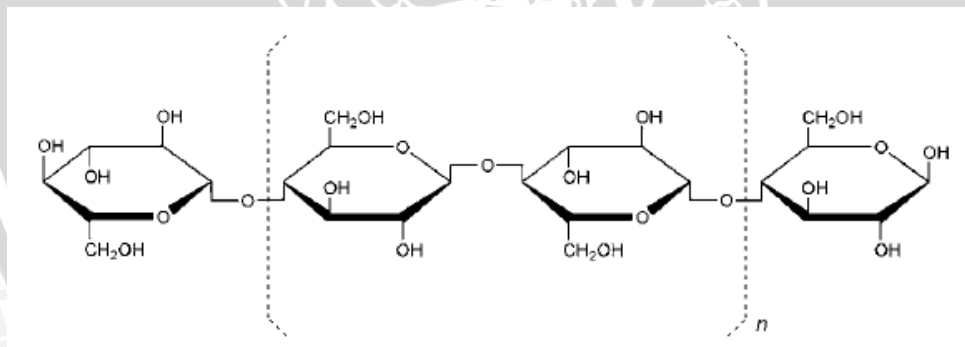
Crosscarmellose Sodium mempunyai nama kimia crosslinked carboxymethylcellulose natrium. Serbuk putih sampai kelabu putih, tidak berbau, tidak larut dalam air dan praktis tidak larut dalam aseton, etanol, dan toluena, suspensi 1% dalam air memiliki pH 5,0 – 7,0. *Crosscarmellose sodium* digunakan sebagai zat pengemulsi, disintegran, pengikat, dan zat pelapis pada tablet. *Crosscarmellose sodium* juga digunakan sebagai zat pengemulsi atau stabilisator dalam industri makanan, namun penggunaan yang paling utama yaitu sebagai disintegran pada tablet, kapsul, dan serbuk pada formulasi sediaan oral (Rowe, *et al*, 2006).

Dalam formulasi sediaan tablet, *Crosscarmellose sodium* dapat digunakan baik dalam proses kempa langsung maupun granulasi basah. Konsentrasi *Crosscarmellose sodium* yang digunakan sebagai disintegran pada tablet bisa sampai 5%, walaupun biasanya hanya 2%

untuk proses kempa langsung, dan 3% untuk proses granulasi basah (Rowe, *et al*, 2006).

2.6.7 *Microcrystalline Cellulose*

Microcrystalline cellulose merupakan excipien yang baik untuk metode kempa langsung, karena memiliki kompaktibilitas yang baik dan persebaran yang baik. *Microcrystalline cellulose* ((C₆H₁₀O₅)_n) banyak digunakan sebagai bahan pengikat, pengisi atau pelubrican pada sediaan tablet dan kapsul. Sebagai bahan pengisi, biasanya digunakan dalam rentang 20% - 90%. Dalam formulasi, *microcrystalline cellulose* dapat digunakan dengan metode kempa langsung maupun granulasi basah. *Microcrystalline cellulose* berwarna putih, tidak berbau, tidak berasa, berbentuk serbuk dan memiliki struktur kimia seperti pada gambar 2.5 (Rowe *et al*, 2006).



Gambar 2.5 Struktur Kimia *Microcrystalline Cellulose*

(Rowe, *et al*, 2006)