

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan

Pada penelitian ini dilakukan pembuatan tablet vaginal metronidazol dengan penambahan eksipien mukoadhesive HPMC dan superdisintegran *Crosscarmellose sodium*. HPMC digunakan sebagai agen mukoadhesive yang bertujuan memberikan daya adhesive yang tinggi pada sediaan sehingga mampu berikatan dengan mukus. Sedangkan *Crosscarmellose Sodium* berfungsi sebagai superdisintegran yang diharapkan dapat memecah sediaan secara cepat sehingga mampu meningkatkan pelepasan obat pada menit-menit pertama penggunaan. Penambahan kedua eksipien ini bertujuan untuk meningkatkan laju pelepasan obat dari sediaan dengan tetap mempertahankan daya adhesive obat.

Pada penelitian ini dibandingkan sediaan tablet vaginal metronidazol dengan 3 formula yang berbeda. Formula pertama mengandung kombinasi 30% HPMC dan 1% *Crosscarmellose sodium*, formula 2 mengandung kombinasi 30 % HPMC dan 3% *Crosscarmellose sodium*, dan formula 3 mengandung kombinasi 50% HPMC dan 1% *Crosscarmellose sodium*. Penggunaan konsentrasi bahan HPMC maupun *Crosscarmellose sodium* sudah sesuai dengan pustaka yang digunakan yakni 10-80% untuk HPMC dan 1-3% untuk *Crosscarmellose sodium* dengan metode pembuatan tablet kempa langsung. Sedangkan untuk eksipien lainnya juga sesuai dengan konsentrasi yang telah ditetapkan (Rowe et al,2006).

Penelitian ini menggunakan desain penelitian eksperimental dengan melakukan optimasi kadar kombinasi HPMC dan *Crosscarmellose Sodium*. Pada penelitian ini dilakukan dengan beberapa tahap yakni menyiapkan alat dan bahan, melakukan proses pencampuran bahan, melakukan *In Procces Control* (IPC) pada massa serbuk yang akan dicetak, melakukan pencetakan tablet dan yang terakhir melakukan uji sediaan tablet vaginal metronidazol meliputi uji organoleptis, keseragaman bobot, keseragaman ukuran, kekerasan, kerapuhan, laju pelepasan obat, pengembangan tablet, mukoadhesive, penetapan kadar dan waktu hancur.

Bahan-bahan yang digunakan dalam pembuatan tablet vaginal metronidazol terdiri atas bahan aktif dan bahan-bahan tambahan. Bahan aktif yang digunakan yakni metronidazol yang telah terbukti efektif dalam terapi infeksi di daerah vagina. HPMC digunakan sebagai polimer mukoadhesive yang berfungsi untuk membantu sediaan melekat pada daya vagina dan mengontrol laju pelepasan obat dari sediaan. *Crosscarmellose Sodium* berfungsi sebagai superdisintegran yang diharapkan dapat memecah sediaan secara cepat sehingga mampu meningkatkan pelepasan obat pada menit-menit pertama penggunaan. Talk berfungsi sebagai glidan untuk membantu proses pencetakan tablet dan memperbaiki sifat alir. Mg Stearat berfungsi sebagai lubrikan untuk membantu pencetakan tablet agar tablet dapat mudah terlepas dari mesin pencetak. MCC berfungsi sebagai pengisi tablet. Setelah bahan telah siap prosedur penelitian dilakukan sesuai dengan bagan 4.1 kerangka alur kerja pembuatan tablet vaginal metronidazol.

Pada saat penelitian, setelah dilakukan pencampuran bahan dilakukan uji IPC untuk melihat apakah serbuk yang dihasilkan sudah sesuai

dengan kriteria yang diinginkan meliputi laju alir dan homogenitas massa serbuk. Pada saat dilakukan uji laju alir, massa serbuk formula 1 dan 3 tidak mengalir dengan baik sesuai dengan persyaratan yang ada yakni laju alir dikatakan baik apabila 100 g massa serbuk mengalir ≥ 10 g/detik (Lachman et al,1980). Hal ini mungkin dikarenakan karekteristik bahan metronidazol yang higroskopis sehingga pada saat pencampuran menjadi bentuk granul dan dikarenakan proses pencampuran yang kurang lama. Hal tersebut menyebabkan laju aliran massa serbuk kurang mengalir dengan baik. Oleh karena itu ditambahkan glidan Cab-O-sil dengan konsentrasi 1% untuk memperbaiki laju alir dari massa serbuk dan keseluruhan proses pencampuran bahan dikocok kurang lebih 25 menit untuk lebih menghomogenkan massa serbuk agar tercampur dengan merata.

Setelah mengatasi permasalahan tersebut didapatkan hasil berupa massa serbuk yang halus dan berwarna putih untuk ketiga formula. Kemudian dilakukan uji IPC yakni uji laju alir dan uji homogenitas. Uji laju alir mempengaruhi pencetakan tablet pada saat pengisian ruang cetak, ketika laju alir lambat maka pada saat pencetakan serbuk tidak akan bisa mengisi ruang cetak (die)(Lachman et al,1980).

Uji laju alir pada masing-masing formula memberikan hasil bahwa ketiga formula memiliki laju alir yang baik sesuai dengan persyaratan. Hal ini ditunjukkan dalam Tabel 5.1. Dengan demikian dapat dipastikan bahwa ketiga formula bisa dicetak menjadi tablet tanpa mempermasalahkan aliran dari massa serbuk selama proses pencetakan. Hal ini didukung dengan nilai uji statistik yang dilakukan yakni ketiga formula memiliki perbedaan yang

bermakna. Hasil tersebut juga menunjukkan bahwa formula 2 memiliki laju alir yang paling baik diantara ketiga formula (Lampiran 9).

Uji IPC yang kedua adalah uji homogenitas massa serbuk. Uji ini dilakukan untuk mengetahui apakah semua bahan pada proses pencampuran telah tercampur dengan merata dalam massa serbuk dengan menggunakan metode penetapan kadar obat dengan menggunakan buffer sitrat ph 4,8 (El-Kamel et al,2002). Setelah dilakukan uji hasilnya menunjukkan bahwa ketiga formula memenuhi persyaratan. Berdasarkan hasil tersebut masing-masing formula homogen di bagian atas,tengah dan bawah sesuai dengan persyaratan yang telah ditentukan dengan kadar obat dalam rentang 90 - 110% (Tabel 5.3) (Depkes RI,1995). Ketika dilakukan uji statistik, hasil analisis metode Kruskal-Wallis menunjukkan bahwa ketiga formula mempunyai perbedaan yang bermakna dengan nilai signifikansi sebesar 0,048 untuk homogenitas atas. Selanjutnya dilakukan analisis post hoc dengan metode Mann-Whitney terhadap ketiga formula, hasilnya menunjukkan formula 1 dan 2 serta formula 2 dan 3 memiliki perbedaan bermakna sedangkan formula 1 dan 3 tidak memiliki perbedaan yang bermakna (Lampiran 10). Sedangkan untuk uji analisis homogenitas tengah dan bawah dengan metode Kruskal Wallis hasilnya menunjukkan bahwa ketiga formula memiliki perbedaan tidak bermakna dengan nilai signifikansi secara berurutan sebesar 0,095 dan 0,27 (Tabel 5.6). Berdasarkan hasil tersebut dapat diketahui bahwa ketiga formula memiliki konsentrasi obat dalam jumlah yang hampir sama. Formula 1 lebih memenuhi kriteria penerimaan dikarenakan selisih kadarnya hampir mendekati 100% jika dibandingkan formula 2 dan 3. Dengan uji homogenitas ini juga mampu mempengaruhi efektifitas terapi. Bila jumlah obat pada tiap

bagian sama diharapkan tiap tablet dapat memberikan efektifitas terapi yang sama.

Setelah dilakukan uji IPC kemudian dilakukan pencetakan tablet dengan mesin pencetak tablet *single punch*. Pada saat pencetakan tablet terlebih dahulu dipersiapkan mesin pencetak tablet yang digunakan sehingga mampu menghasilkan tablet dengan kondisi yang sama. Setelah tablet vaginal metronidazol terbentuk, masing-masing formula dilakukan uji sediaan teblet. Yang pertama yakni uji organoleptis secara deskriptif dengan melihat bentuk fisik tablet, meliputi bentuk tablet homogenitas warna dan tekstur permukaan. Uji ini dilakukan dengan tujuan agar dapat memperoleh tablet vaginal metronidazol yang sesuai dengan spesifikasi yang telah ditetapkan dan memberikan rasa yang nyaman kepada pasien. Setelah dilakukan uji diperoleh hasil bahwa ketiga formula memiliki bentuk, warna dan tekstur permukaan yang sama yakni berbentuk bulat, berwarna putih tanpa bintik noda dan bertekstur halus tidak kasar.

Uji keseragaman bobot dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui apakah tablet vaginal metronidazol yang dihasilkan memiliki bobot yang seragam. Dari uji yang dilakukan diperoleh hasil bahwa ketiga formula memiliki rerata bobot yang berbeda. Perbedaan bobot pada ketiga formula disebabkan karena konsentrasi pengisi yang ditambahkan pada tiap formula berbeda jumlahnya (Lachman et al,1980). Uji keseragaman bobot masing-masing formula memenuhi persyaratan bobot yang ditentukan (<5% dari bobot awal) yakni antara 0,475 – 0,525 g (Tabel 5.8) (Depkes RI,1995). Sedangkan untuk uji statistik anova ketiga formula berbeda secara bermakna dengan nilai signifikansi sebesar 0,000 dan hasil uji post hoc Tukey HSD

menunjukkan hasil perbedaan bermakna pada masing-masing formula (Tabel 5.9). Uji keseragaman bobot ini untuk melihat apakah tiap tablet yang dihasilkan dari mesin pencetak tablet dapat menghasilkan tablet dengan bobot yang seragam. Dengan mengetahui bobot tablet yang seragam, hal ini diharapkan akan berpengaruh pada komposisi obat pada tiap tabletnya. Sehingga efektifitas terapi dapat dicapai.

Uji keseragaman ukuran dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui apakah tablet vaginal metronidazol yang dihasilkan memiliki ukuran yang seragam. Apabila semua tablet mempunyai ukuran yang seragam akan berpengaruh pada komposisi obat pada tiap tabletnya. Sehingga efek terapi dapat dicapai secara maksimal. Ketiga formula memiliki ukuran yang sama karena dihasilkan dari mesin cetak yang sama. Berdasarkan hasil uji keseragaman ukuran yang telah dilakukan didapatkan hasil bahwa masing-masing formula telah memenuhi persyaratan (Tabel 5.10) (Depkes RI,1995). Kemudian hasil tersebut dilakukan uji statistik dengan metode Kruskal-Wallis hasilnya didapatkan bahwa ketiga formula memiliki perbedaan bermakna (Tabel 5.11). Selanjutnya analisis post hoc Mann-Whitney menunjukkan bahwa formula 1 dan 2 serta formula 1 dan 3 memiliki perbedaan yang bermakna sedangkan formula 2 dan 3 tidak memiliki perbedaan yang bermakna (Lampiran 12). Dari ketiga formula tersebut formula 3 mempunyai diameter yang paling mendekati diameter yang diinginkan untuk tablet dengan ukuran 500 mg.

Uji kekerasan dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui ketahanan tablet dalam melawan tekanan mekanik seperti guncangan, kikisan dan terjadi keretakan tablet selama pembungkusan, pengangkutan dan pemakaian.

Faktor-faktor yang mempengaruhi kekerasan tablet adalah tekanan kompresi dan sifat bahan yang dikempa. Kekerasan ini dipakai sebagai ukuran dari tekanan pengempaan. Semakin besar tekanan yang diberikan saat penabletan akan meningkatkan kekerasan tablet (Banne et al,2012). Berdasarkan hasil uji kekerasan yang telah dilakukan diperoleh bahwa masing-masing formula memenuhi persyaratan uji kekerasan tablet (4 - 8 kg) hal ini dapat terlihat pada masing-masing formula yang tertera pada Tabel 5.12 (Parrot,1970). Kemudian hasil tersebut dilakukan uji statistik dengan metode anova *one-way* hasilnya didapatkan bahwa ketiga formula memiliki perbedaan bermakna dengan nilai signifikansi sebesar 0,047 (Lampiran 13). Berdasarkan hasil tersebut dapat digambarkan bahwa formula 1 memiliki kekerasan yang paling tinggi jika dibandingkan dengan formula 2 dan 3. Bila tablet terlalu keras maka akan berpengaruh terhadap waktu hancurnya. Hal ini dapat dapat mempengaruhi pula waktu disolusi obat (Banne et al,2012). Formula 1 memiliki kekerasan yang masih dapat diterima oleh persyaratan akan tetapi harus dilihat pula mengenai waktu hancur dan disolusi obat apakah dipengaruhi oleh kekerasan dari formula 1.

Uji kerapuhan dilakukan dengan tujuan untuk mengukur ketahanan permukaan tablet terhadap gesekan sewaktu pengemasan dan pengiriman. Dari uji yang telah dilakukan diperoleh hasil bahwa ketiga formula memiliki persentase kerapuhan yang dipersyaratkan (tidak lebih dari 1%)(Tabel 5.14). Dari hasil tersebut menunjukkan bahwa formula 1 memiliki persentase kerapuhan yang paling kecil jika dibandingkan formula 2 dan 3. Hal ini dikarenakan komposisi bahan dari formula 1 dapat mengatasi masalah

kerapuhan tersebut, seperti halnya MCC yang bisa digunakan sebagai pegisi sekaligus pengikat dalam konsentrasi 20-90% (Rowe et al, 2009).

Faktor yang dapat mempengaruhi kerapuhan yakni kekerasan tablet dan karakteristik dari eksipien yang digunakan. Semakin besar persentase kerapuhan, maka semakin besar massa tablet yang hilang. Uji keregasan berhubungan dengan kehilangan bobot akibat abrasi (pengikisan) yang terjadi pada permukaan tablet. Kerapuhan yang tinggi akan mempengaruhi konsentrasi obat yang masih terdapat pada tablet. Tablet dengan konsentrasi obat yang kecil (tablet dengan bobot kecil), adanya kehilangan massa akibat rapuh akan mempengaruhi kadar obat yang masih terdapat dalam tablet (Banne et al,2012). Berdasarkan hasil tersebut disimpulkan bahwa masing-masing formula memenuhi persyaratan kerapuhan yakni sebesar 1% (Tabel 5.14) (USP XXX,2007). Sedangkan uji statistik dengan metode Kruskal-Wallis karena data memiliki distribusi tidak normal hasilnya didapatkan bahwa ketiga formula memiliki perbedaan tidak bermakna dengan nilai signifikansi sebesar 0,061(Tabel 5.15). Pada formula 1 yang memiliki kerapuhan paling kecil juga memiliki nilai kekerasan yang paling tinggi. Hal ini dapat dihubungkan bahwa semakin keras tablet kerapuhannya juga semakin kecil. Bila tablet tidak keras maka akan cenderung memiliki kerapuhan pada saat proses pengemasan (Banne et al,2012).

Uji laju pelepasan obat dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui seberapa banyak kadar obat yang terlepas dari sediaan secara kuantitatif per satuan waktu. Jumlah obat yang terlepas per satuan waktu pada masing-masing formula dapat terlihat dalam tabel 5.16 dan grafik 5.2. Berdasarkan uji laju pelepasan obat yang telah dilakukan diperoleh hasil bahwa masing-

masing formula mengalami peningkatan pelepasan obat tiap satuan waktu (Tabel 5.16). Perhitungan laju pelepasan sendiri dapat dilihat pada tabel 5.17. Formula 1 memiliki laju pelepasan obat yang lebih besar jika dibandingkan dengan formula 2 dan 3. Formula 3 melepaskan lebih sedikit obat daripada formula 1 dan 2 (Tabel 5.16). Hasil tersebut menunjukkan bahwa formula 3 yang memiliki konsentrasi tinggi polimer mukoadhesive menghambat laju pelepasan obat dibandingkan formula 1 dan 2. Formula 1 memiliki laju pelepasan obat yang paling cepat dengan jumlah obat yang terlepas per satuan waktu lebih banyak jika dibandingkan dengan formula 2 dan 3 (Tabel 5.17). Fungsi superdisintegran sendiri dapat dilihat dari ketiga formula bahwa pemecahan tablet terjadi secara cepat dan mampu melepaskan obat lebih dari 50% dalam waktu kurang dari 30 menit. Formula 1 lebih banyak melepaskan obat dalam 30 menit jika dibandingkan formula 2 dan 3. Hal tersebut mengindikasikan bahwa formula 1 mampu meningkatkan jumlah obat yang terlepas dari sediaan.

Hasil laju pelepasan obat pada masing-masing formula memiliki kenaikan profil laju pelepasan yang signifikan, dilihat dari semakin meningkatnya kadar obat yang terlepas tiap satuan waktu. Eksipien superdisintegran mampu meningkatkan jumlah obat yang terlepas tiap waktunya. Sedangkan polimer mukoadhesive yang digunakan mampu berfungsi sebagai pembentuk ikatan antara obat dan area vagina. Hal ini terbukti dalam ketiga formula. Ketiga formula tidak terdispersi secara langsung ke dalam cairan uji dan melekat pada dasar tabung uji yang diibaratkan sebagai area vagina.

Pada uji laju pelepasan obat ini, penggunaan konsentrasi polimer HPMC yang berbeda juga mempengaruhi profil laju pelepasan obat. Semakin tinggi konsentrasi HPMC semakin kuat ikatan yang terbentuk dan semakin lama waktu kontak dengan mukosa daerah vagina (Akbari,2010). Hal ini terlihat pada formula 3 dengan konsentrasi HPMC sebesar 50% menghambat pelepasan obat dari sediaan dengan jumlah obat yang terlepas dari sediaan per satuan waktu lebih kecil jika dibandingkan dengan formula 1 dan 2. Formula 1 dan 2 yang menggunakan konsentrasi HPMC sebesar 30% memiliki laju pelepasan obat yang lebih besar (Tabel 5.17). Akan tetapi Formula 1 lebih banyak jumlah yang terlepas jika dibandingkan dengan formula 2. Hal ini diperkirakan karena penggunaan superdisintegran dengan konsentrasi yang berbeda. Crosscarmellose Sodium memecah tablet dengan proses *swelling* membentuk lapisan gel tipis. Bila konsentrasinya lebih besar maka lapisan gel yang terbentuk juga lebih tebal. Oleh karena itu bisa menghambat pelepasan obat dengan adanya lapisan gel tersebut.

Uji pengembangan dilakukan untuk tujuan untuk mengetahui seberapa banyak tablet bisa mengembang dari sediaan. Hal ini juga berkaitan dengan bahan mukoadhesive yang digunakan yakni HPMC. Uji ini dilakukan untuk mengetahui besarnya peregangan dalam polimer HPMC setelah terbasahi oleh buffer sitrat dan untuk penetrasi polimer ke dalam jaringan sehingga memungkinkan untuk membentuk ikatan hidrogen dengan mukosa vagina. Hasil uji yang dilakukan dapat terlihat bahwa ketiga formula memiliki indeks pengembangan yang tidak berbanding lurus dengan waktu. Formula 3 memiliki indeks pengembangan paling besar daripada formula 1 dan 2 (Tabel 5.18). Hasil tersebut menunjukkan bahwa formula 3 yang

memiliki konsentrasi tinggi polimer mukoadhesive mampu berfungsi dengan baik sebagai polimer mukoadhesive yang mampu mengembangkan tablet dengan maksimal untuk membantu proses pengikatan obat di daerah vagina dan membantu proses pelepasan obat. Grafik 5.3 menunjukkan hasil bahwa indeks pengembangan tablet mengalami kenaikan dimulai pada menit ke-15 hingga menit ke-120, kemudian mengalami penurunan pada menit ke-240. Hal ini didukung oleh analisa statistik metode Kruskal-Wallis yang telah dilakukan bahwa pada menit ke-60 dan ke-120 pada ketiga formula menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan nilai signifikansi secara berurutan 0,049 dan 0,035. Pada menit ke-15, ke-30 dan ke-240 ketiga formula tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna (Tabel 5.19). Hal tersebut dapat terlihat bahwa pada menit ke-60 dan ke-120 merupakan pengembangan yang paling maksimal dari ketiga tablet. Akan tetapi kenaikan tersebut tidak konstan terjadi selama beberapa waktu. Hal ini bisa diakibatkan oleh beberapa hal yakni pada saat diletakkan pada oven untuk pengoptimalan suhu wadah tidak tutup sehingga cairan dari wadah bisa terpenetrasi keluar dan tablet menjadi mengering. Selain itu wadah percobaan yang tidak sama sehingga mengakibatkan proses pengembangan tidak maksimal.

Berdasarkan hal tersebut dapat dilihat bahwa formula 3 yang memiliki indeks pengembangan tablet yang paling besar mengakibatkan terhambatnya pelepasan obat dari sediaan sehingga jumlah obat yang terlepas dari sediaan lebih sedikit jika dibandingkan dengan formula 1 dan 2. Sementara itu formula 1 yang memiliki indeks pengembangan paling kecil

mampu melepaskan obat dalam jumlah yang banyak. Sehingga dapat ditarik hubungan bahwa pengembangan tablet mempengaruhi laju pelepasan obat.

Uji kemampuan mukoadhesive dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui seberapa kuat tablet bisa terikat dalam mukosa vagina. Alat yang digunakan yakni *tensile strenght*. Mukosa usus digunakan sebagai pengganti mukosa vagina yang direndam pada larutan NaCl 0,9% untuk tetap menjaga kondisi usus agar tetap terjaga. Dalam pengujian ini dapat terlihat daya adhesive tablet vaginal dengan adanya gaya berupa beban yang melepas ikatan antara tablet dengan usus. Hal ini disebabkan karena adanya interaksi berupa ikatan hidrogen antara polimer HPMC dan usus kelinci (El-Kamel et al,2002). Dari hasil uji yang dilakukan diperoleh hasil bahwa formula 3 memiliki daya adhesive yang paling tinggi diantara ketiga formula (Tabel 5.20). Hal ini sesuai dengan asumsi bahwa semakin tinggi konsentrasi polimer yang terkandung dalam formula daya adhesive juga semakin meningkat. Hal ini juga didukung dengan uji statistik hasilnya menunjukkan bahwa ketiga formula memiliki perbedaan yang bermakna, dengan formula 3 memiliki perbedaan dengan formula 1 dan 2 (Lampiran 16).

Daya adhesive yang tinggi pada formula 3 menyebabkan laju pelepasan obat berjalan dengan lambat. Hal ini dikarenakan polimer HPMC mempunyai mekanisme pengikatan ke dalam mukosa vagina dengan metode pembentukan lapisan gel. Dalam proses pembentukan gel, cairan berpenetrasi ke dalam tablet dan matriks HPMC hidrofilik hidrat, yang menyebabkan terjadinya hidrasi dan peregangan rantai sehingga matriks tersebut dapat mengembang dan berubah bentuk seperti lapisan gel kental

sehingga bisa membentuk ikatan dengan lapisan mukosa, akan tetapi justru menghambat proses pelepasan obat (Akbari,2010). Sementara formula 1 dan 2 dengan konsentrasi polimer sebesar 30% memiliki daya adhesive lebih rendah karena pengikatan yang terbentuk juga tidak sekuat formula 3 yang memiliki konsentrasi 50%. Hal ini juga berakibat pada pelepasan obat yang tidak terhambat, sehingga jumlah obat yang terlepas per satuan waktu lebih besar jika dibandingkan formula 3.

Uji penetapan kadar dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui kadar obat metronidazol dalam tablet vaginal apakah sesuai dengan dosis yang diinginkan. Setelah dilakukan uji penetapan kadar ketiga formula memenuhi persyaratan penerimaan yakni dengan kadar obat sesuai dengan rentang sebesar 90-110% yang berarti bahwa obat pada ketiga formula telah tersebar secara merata dan telah memenuhi dosis yang telah ditentukan untuk mencapai efek terapi (Tabel 5.22). Hal ini didukung dengan analisis statistik yang dilakukan bahwa ketiga formula memiliki perbedaan tidak bermakna. Penetapan kadar obat dalam sebuah tablet mempengaruhi keberhasilan dari efektifitas terapi yang digunakan oleh pasien. Bila obat tidak sesuai dengan yang tertera pada dosis yang telah ditentukan bisa mengakibatkan kegagalan terapi dan akan berbahaya bagi pasien.

Daya hancur penting untuk tablet yang mengandung bahan obat yang tidak dimaksudkan untuk diabsorpsi. Dalam hal ini daya hancur tablet memungkinkan partikel obat menjadi lebih luas untuk bekerja secara lokal dalam tubuh. Waktu hancur dapat dipengaruhi oleh bahan penghancur/disintegran (jenis dan jumlahnya) dan banyaknya pengikat yang digunakan dalam formulasi tablet, karena disintegran merupakan bahan

yang akan menyebabkan tablet pecah dan hancur dalam air atau cairan lambung (Banne et al,2012). Tablet yang memiliki waktu hancur yang sesuai dengan persyaratan yang telah ditetapkan dapat memberikan efek terapi yang cepat. Waktu yang diperbolehkan untuk menghancurkan tablet vaginal adalah tidak lebih dari 30 menit (Depkes RI, 1995).

Dari uji yang telah dilakukan didapatkan hasil bahwa ketiga formula memenuhi kriteria penerimaan waktu hancur tablet vaginal yakni < 30 menit (Tabel 5.24). Hasil tersebut menunjukkan bahwa formula 2 memiliki waktu hancur yang paling cepat daripada formula 1 dan 3 dikarenakan memiliki konsentrasi superdisintegran yang paling besar yakni 3%. Hasil analisa statistik metode Kruskal-Wallis menunjukkan bahwa ketiga formula memiliki perbedaan yang bermakna(Lampiran 16). Waktu hancur sediaan tablet sangat berpengaruh dalam fase biofarmasi obat. Supaya obat sepenuhnya diabsorpsi, maka tablet harus hancur ke dalam cairan tubuh untuk dilarutkan (Banne et al, 2012).

Berdasarkan uji yang telah dilakukan meliputi uji IPC dan uji sediaan tablet vaginal metronidazol diperoleh hasil bahwa kombinasi kadar HPMC dan *Crosscarmellose Sodium* dalam tablet vaginal metronidazol mempengaruhi daya adhesive dan proses pelepasan obat dari sediaan. Aplikasi sediaan vagina harus mampu bertahan lebih dari 3 jam untuk melihat keefektifan dari polimer mukoadhesive dan juga melihat profil pelepasan obat (Karaskulu,2004). Tablet vaginal metronidazol dengan kombinasi polimer dan superdisintegran ini ternyata mampu memberikan profil peningkatan laju pelepasan tiap satuan waktunya. Bila laju pelepasannya meningkat maka dapat diasumsikan bahwa obat yang

terpenetrasi ke dalam vagina juga banyak. Sehingga infeksi jamur maupun bakteri dapat segera teratasi. Selain itu daya adhesive tablet juga tinggi. Hal ini berarti obat mampu bertahan dalam vagina selama lebih dari 3 jam. Akan tetapi untuk dosis dan durasi terapi yang diberikan perlu penelitian lebih lanjut. Hal ini dikarenakan keterbatasan penulis untuk tidak melakukan uji efektivitas sediaan. Hal tersebut di atas didukung dari beberapa penelitian yakni dalam sebuah penelitian diketahui bahwa tanpa penggunaan superdisintegran, obat akan semakin lama terlepas dari sediaan dan memiliki daya adhesive yang tinggi. Dengan nilai penggunaan HPMC sebesar 30%, pelepasan 80% obat terjadi dalam waktu >500 menit. Sedangkan untuk konsentrasi HPMC sebesar 50%, pelepasan 80% obat terjadi dalam >700 menit (Sheskey and Hendren,1999). Dengan demikian profil pelepasan obat dengan metode kombinasi polimer dan superdisintegran pada penelitian ini sangat membantu laju pelepasan obat pada saat awal pemberian obat dengan memecah sediaan secara cepat dan tetap memiliki daya adhesive yang tinggi dengan tetap berada dalam daerah vagina selama 4 jam. Hal ini dapat terlihat dalam formula 1 tablet vaginal metronidazol. Dengan konsentrasi HPMC sebesar 30% dan Crosscarmellose Sodium sebesar 1% mampu memecah obat secara cepat sehingga laju pelepasan obat dalam kurun waktu 30 menit pada saat awal pemberian dapat terjadi secara cepat dan obat tetap mempunyai laju pelepasan yang tetap pada kurun waktu 3 jam berikutnya. Akan tetapi perlu ditinjau lebih jauh apakah dengan penggunaan tablet vaginal dalam 4 jam yang dapat melepas obat sebesar 91,11 mg bisa mengefektifkan dan mengoptimalkan terapi. Karena biasanya sediaan tablet vaginal yang telah

dipasarkan mempunyai durasi terapi 1 kali sehari (Swarbich,2007). Selain itu perlu dilakukan lebih lanjut pula apakah dengan dosis 100 mg per tablet dapat lebih efektif jika dibandingkan dengan sediaan tablet vaginal konvensional lain yang telah beredar di pasaran.

Daya pengembangan pada tablet vaginal mempengaruhi proses difusi obat dari tablet ke sistem dan daya adhesive. Bila tablet tidak mempunyai daya pengembangan yang baik maka proses pelepasan obat dan daya adhesive ke dalam sistem juga akan terganggu. Semakin tebal lapisan gel yang terbentuk karena proses pengembangan juga menghambat proses pelepasan obat akan tetapi memperkuat ikatan yang terbentuk. HPMC memiliki campuran dari alkil hidroksialkil selulosa eter yang terdiri dari gugus metoksi dan hidroksipropil. Substitusi dari gugus-gugus tersebutlah yang menyebabkan perbedaan sifat fisika kimia seperti laju dan lamanya proses hidrasi, biodegradasi, aktivitas permukaan dan sifat kekenyalannya. Bahan obat dan bahan tambahan lainnya secara kesatuan diikat oleh HPMC dan kemudian dicetak menjadi bentuk sediaan. Dalam proses pengembangan, cairan berpenetrasi ke dalam tablet dan matriks HPMC hidrofilik hidrat, yang menyebabkan terjadinya hidrasi dan peregangan rantai sehingga matriks tersebut dapat mengembang dan berubah bentuk seperti lapisan gel kental. Lapisan gel tersebut akan mengontrol proses difusi air ke dalam sistem dan proses difusi obat keluar dari sistem. Pada periode yang lama, lapisan tersebut akan pecah dan larut sehingga air dapat berpenetrasi lebih dalam ke dalam matriks, berubah menjadi lapisan gel yang baru. Proses ini berlangsung terus-menerus hingga seluruh matriks hidrofilik larut. Matriks bentuk gel ini secara efektif dapat menjerat bahan aktif dan

memperlambat pelepasannya, yang dapat terjadi dengan proses difusi melalui lapisan gel dan atau erosi matriks gel itu sendiri (Jones, 2004).

Desain formulasi tablet vaginal harus bertujuan untuk memberikan erosi tablet dalam cairan vagina, sehingga bisa meningkatkan efektivitasnya. Selain itu sediaan untuk rute vagina harus tetap mampu menjaga pH normal vagina (Lieberman *et al*,1989). Kenyamanan bagi pasien ketika penggunaan tablet vaginal sangatlah diperhatikan tablet vaginal harus segera dapat berikatan dengan mukus sehingga tidak terjadi aksi *self-cleansing* dari area vagina kepada tablet vaginal itu sendiri. Hal tersebut otomatis mempengaruhi efektifitas terapi dari tablet vaginal (Ambikar dan Doekar,2013). Sediaan tablet vaginal haruslah cepat terdisintegrasi untuk menghindari hal tersebut. Penambahan superdisintegran terbukti telah memberikan efek yang diharapkan dengan mempercepat waktu disintegrasi sehingga pelepasan obat dapat meningkat. Dalam (Patel,2011) penggunaan *effervescent* sebagai bahan pembantu pengembangan tablet hanya mampu melepaskan obat kurang dari 60% selama 60 menit. Sedangkan dalam penelitian ini penambahan superdisintegran mampu meningkatkan (kumulatif) jumlah obat yang terlepas obat dari sediaan dengan jumlah obat yang terlepas sebesar lebih dari 70 mg dalam 60 menit.

Tabel 6.1 Hasil Uji IPC dan Evaluasi Sediaan Tablet Vaginal Metronidazol

Parameter Uji	Rerata \pm SD			Spesifikasi
	F I	F II	F III	
Laju Alir (g/detik)	15,165 \pm 0,685	13,047 \pm 0,262	14,934 \pm 0,446	Laju alir massa cetak dikatakan baik apabila \geq 10 g/detik
Homogenitas Massa Serbuk (%)	103,45 \pm 0,07	94,18 \pm 0,06	105,36 \pm 0,06	Kadar metronidazol dalam tablet tidak kurang dari 90 % dan tidak lebih dari 110 %
Keseragaman Bobot (g)	0,503 \pm 0,005	0,513 \pm 0,004	0,497 \pm 0,003	Jika ditimbang satu per satu, tidak boleh lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga yang ditetapkan kolom A (5%), dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari harga yang ditetapkan kolom B (10%)
Keseragaman Ukuran (cm)	11,238 \pm 0,011	11,242 \pm 0,008	11,235 \pm 0,008	Diameter tablet vaginal metronidazol tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari 1 1/3 tebal tablet
Kekerasan (kg)	5,710 \pm 0,825	5,140 \pm 0,647	4,920 \pm 0,121	Kekerasan tablet yang diperkenankan adalah antara 4 – 8 kg.
Kerapuhan (%)	0,2500 \pm 0,0003	0,7200 \pm 0,0011	0,7200 \pm 0,0004	kerapuhan tablet tidak lebih dari 1%
Laju Pelepasan Obat (mg/menit)				Laju pelepasan obat dikatakan baik apabila jumlah obat yang terlepas dari sediaan sebanding dengan waktu
Indeks Pengembangan tablet				Daya mengembang sediaan dikatakan baik apabila semakin besar persentase hidrasi, maka semakin besar pula indeks daya mengembang.
15	2,86	2,73	3,63	
30	3,5	3,6	4,36	
60	4,36	4,5	4,86	
120	4,07	4,36	4,73	
240	2,96	3,86	3,7	

In-vitro Mukoadhesive	2,1670 ± 0,2890	2,3330 ± 0,2890	3,1670 ± 0,2890	Tablet vaginal memiliki daya adhesi baik apabila kenaikan jumlah beban yang dihasilkan tiap tablet semakin besar
Penetapan Kadar (%)	105,30 ± 0,05	96,96 ± 0,13	102,52 ± 0,17	Persyaratan kadar metronidazol dalam tablet tidak kurang dari 90 % dan tidak lebih dari 110 %
Waktu Hancur (detik)	23,333 ±2,338	21,500 ±1,092	26,667 ±0,816	waktu hancur tablet tidak lebih dari 30 menit

6.2 Implikasi Terhadap Bidang Farmasi

Tujuan dasar dari desain sediaan adalah untuk memaksimalkan terapi yang digunakan, sehingga mencapai efek terapi dalam menghadapi kondisi fisiologis tubuh di mana pelepasan obat berlangsung. Tablet vaginal dirancang untuk memberikan pelepasan obat yang maksimal sehingga mampu memberikan efektifitas terapi di daerah vagina untuk tujuan absorpsi lokal. Dalam tujuannya untuk mendapatkan sediaan tablet vaginal yang sesuai, ditambahkan eksipien mukoadhesive untuk dapat mempertahankan obat di area vagina. HPMC merupakan polimer mukoadhesive dengan sifat hidrofilik, dimana ketika terjadi kontak dengan air atau cairan vagina maka akan terjadi hidrasi dan peregangan rantai sehingga dapat membentuk lapisan gel kental. Pelepasan obat dapat terjadi melalui difusi dan atau erosi dari matriks. Semakin meningkatnya konsentrasi HPMC maka akan meningkatkan kekuatan gel polimer yang terbentuk. Hal ini dapat terlihat dalam beberapa uji yang telah dilakukan bahwa semakin tinggi konsentrasi HPMC maka akan semakin baik ikatan dengan mukus vagina dan menghambat pelepasan obat. Dengan ditambahkan superdisintegran dapat membantu pelepasan obat sehingga efektifitas terapi dapat dicapai secara cepat sehingga efektifitas terapi dapat dicapai.