

**OPTIMASI KADAR KOMBINASI POLIMER HIDROKSI PROPIL METIL
SELULOSE DAN SUPERDISINTEGRAN CROSSCARMELLOSE SODIUM
TERHADAP DAYA ADHESI DAN LAJU PELEPASAN OBAT DALAM TABLET
VAGINAL METRONIDAZOL**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi**



Oleh:

Anugrah Elfa Yudita

NIM: 105070500111018

PROGRAM STUDI FARMASI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2014

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

**OPTIMASI KADAR KOMBINASI POLIMER HIDROKSI PROPIL METIL
SELULOSE DAN SUPERDISINTEGRAN CROSSCARMELLOSE SODIUM
TERHADAP DAYA ADHESI DAN LAJU PELEPASAN OBAT DALAM TABLET
VAGINAL METRONIDAZOL**

Oleh:

Anugrah Elfa Yudita

NIM : 105070500111018

Telah diuji pada:

Hari : Senin

Tanggal : 25 Agustus 2014

Dan dinyatakan lulus oleh :

Penguji I

Alifia Putri F., M.Farm.Klin., Apt

NIP 85020107120045

Penguji II/Pembimbing I

Oktavia Eka P., M.Sc., Apt.

NIP. 85102507120151

Penguji III/Pembimbing II

Adeltrudis Adelsa D., M.Farm.Klin., Apt

NIK 130486591

Mengetahui,

Ketua Program Studi



Drs. Bambang Sidharta, M.S., Apt.

NIK. 140148623

KATA PENGANTAR

Segala puji hanya bagi Allah SWT yang telah memberikan petunjuk, hidayah serta kekuatan sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas akhir dengan judul **“Optimasi Kadar Kombinasi Polimer Hidroksi Propil Metil Selulosa dan Superdisintegran Crosscarmellose Sodium terhadap Daya Adhesi dan Laju Pelepasan Obat dalam Tablet Vaginal Metronidazol”**. Terwujudnya proposal skripsi ini tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak yang telah membimbing penulis. Dalam kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terimakasih kepada :

1. Dr.dr. Karyono Mintaroem, SpPA, selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah memberikan saya kesempatan untuk menuntut ilmu di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
2. Drs. Bambang Sidharta, Apt., MS., ketua Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.
3. Oktavia Eka Puspita MSc, Apt sebagai pembimbing pertama yang dengan sangat terbuka menerima saya menjadi mahasiswa bimbingan dalam menyelesaikan tugas akhir ini
4. Adeltrudis Adelsa Danimayostu M.Farm. Klin., Apt sebagai pembimbing kedua yang senantiasa memberi semangat dan masukan dalam menyelesaikan tugas akhir ini.
5. Alifia Putri Febriyanti M.Farm.Klin,Apt sebagai penguji yang memberikan kritik dan saran dalam menyempurnaan penelitian ini.
6. Seluruh dosen pengajar dan staff Program Studi Farmasi yang telah membantu kelancaran dalam proses pelaksanaan tugas akhir

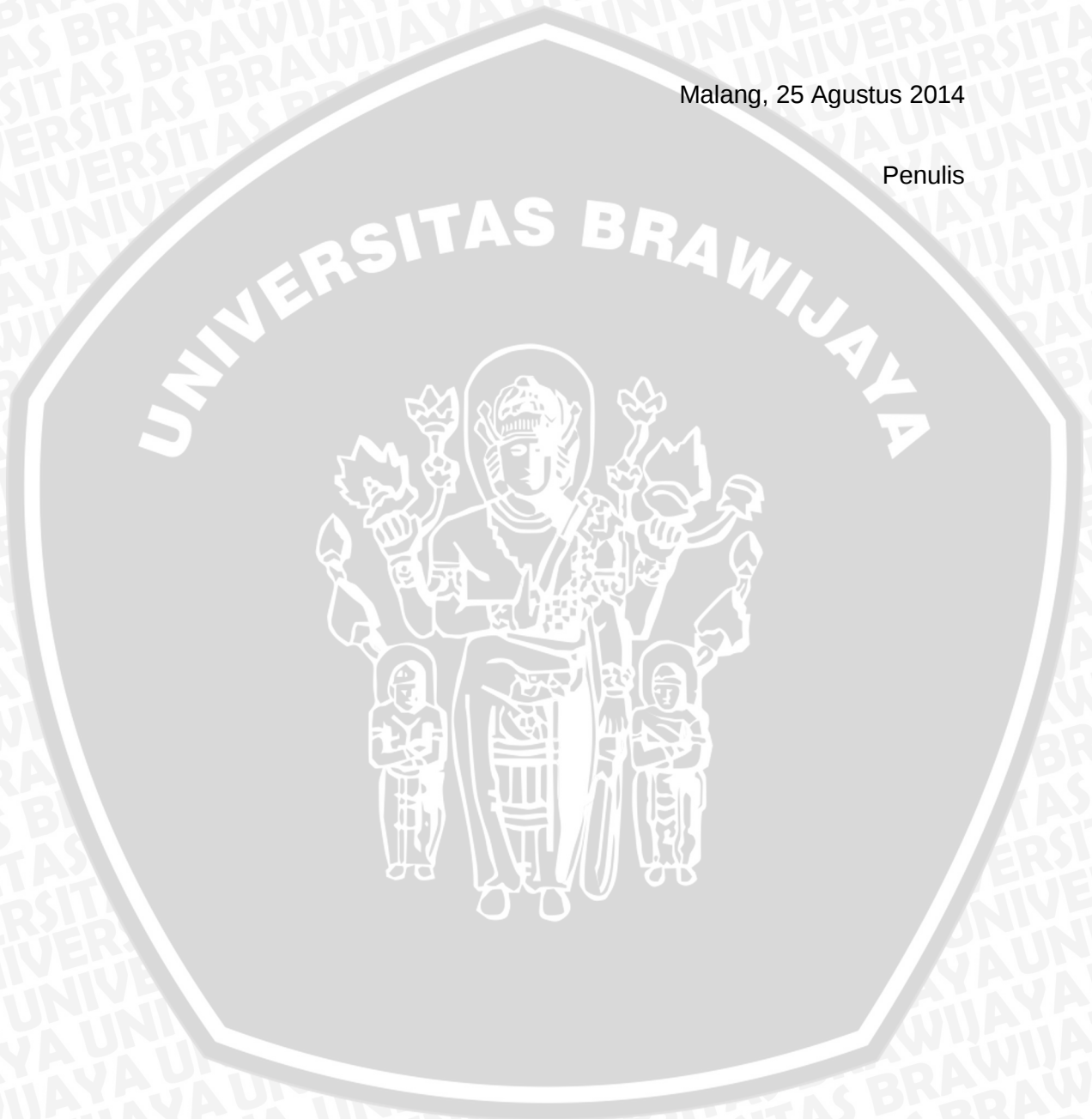
7. Kedua orang tua saya, papa Mas'ud dan mama Tatik Suhartini yang senantiasa memberikan doa dan dukungan.
8. Adik saya, Shakila Ocvabiola N.M yang telah memberi keceriaan di tengah padatnya aktivitas.
9. Teman hidup dan sahabat-sahabat terbaik saya Nenah Absentia, M. Puguh Yuniarto, Hari K., Arisya M., dan Okfiatus S., terima kasih telah memberikan tempat terbaik di hati kalian dan selalu ada di setiap saya perlu tempat bersandar.
10. Teman seperjuangan selama skripsi M. Rijal dan Isnavira.
11. Teman-teman Farmasi 2010, terima kasih untuk segala ilmu dan kebahagiaan serta susah senang yang telah kita bagi bersama.
12. Sahabat dan teman *sharing* selama kuliah, Adityo Pradana, Zaskia K., dan Wini Oktaviani serta teman-teman Desif MB ESB 2010, terima kasih untuk cerita indah yang kita bagi bersama.
13. Keluarga besar MB Ekalavya Suara Brawijaya, terima kasih untuk segala kegembiraan, keceriaan, tawa, canda dan tangis yang kita bagi bersama.
14. Pihak Fakultas Farmasi Universitas Surabaya yang telah membantu pelaksanaan penelitian ini.
15. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu dalam banyak hal sehingga penelitian dapat terselesaikan

Semoga Allah SWT membalas kebaikan dan ketulusan semua pihak yang telah membantu menyelesaikan tugas akhir ini dengan melimpahkan rahmat dan karunia-NYA. Penulis menyadari bahwa penulisan ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis membuka diri untuk segala kritik dan saran yang membangun dalam penelitian setelah ini. Semoga nantinya karya penelitian

tugas akhir ini dapat memberikan manfaat dan kebaikan bagi kemaslahatan bersama serta bernilai ibadah dihadapan Allah SWT. Amin

Malang, 25 Agustus 2014

Penulis



Yudita, Anugrah Elfa. 2014. **Optimasi Kadar Kombinasi Polimer Hidroksi Propil Metil Selulosa dan Superdisintegran Crosscarmellose Sodium terhadap Daya Adhesi dan Laju Pelepasan Obat dalam Tablet Vaginal Metronidazol**. Tugas Akhir. Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang. Pembimbing : (1) Oktavia Eka Puspita, (2) Adeltrudis Adelsa Danimayostu.

Abstrak

Pengobatan yang efektif di daerah genitalia wanita harus memiliki sistem penghantaran obat yang sesuai dengan kondisi daerah vagina yang memiliki aktivitas *self-cleansing*. Penggunaan kombinasi polimer mukoadhesive dan superdisintegran *Crosscarmellose Sodium* diharapkan dapat membantu penghantaran obat yang sesuai dengan kondisi vagina. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui kadar kombinasi polimer HPMC dan superdisintegran *Crosscarmellose Sodium* untuk menghasilkan daya adhesi dan daya pelepasan obat dalam tablet vaginal Metronidazole yang optimum. Metode pembuatan tablet yang digunakan yakni metode kempa langsung. Pada penelitian menggunakan 3 formula yang mempunyai kadar kombinasi yang berbeda yakni dengan perbandingan kadar kombinasi untuk formula 1 sebesar 30:1, formula 2 sebesar 30:3 dan formula 3 sebesar 50:1. Dari hasil uji yang telah dilakukan, menunjukkan bahwa untuk uji IPC dan karakteristik fisik tablet seperti laju alir, homogenitas, keseragaman bobot, keseragaman ukuran, kekerasan, kerapuhan, penetapan kadar dan waktu hancur memenuhi persyaratan penerimaan tablet. Sedangkan uji laju pelepasan obat dengan kadar formula 1 memberikan pelepasan obat sebesar 0,1257 mg/menit setelah 4 jam jika dibandingkan dengan formula 2 dan formula 3. Daya adhesive yang paling tinggi terdapat pada F3 dengan konsentrasi HPMC sebesar 50%. Akan tetapi ketiga formula masih memiliki daya adhesive yang masih diterima oleh persyaratan (minimal 3 jam di area vagina). Berdasarkan hasil tersebut kadar kombinasi formula yang optimum terdapat pada formula 1 yang mempunyai laju pelepasan yang cepat dan daya adhesive yang mampu menghambat pelepasan dalam waktu 4 jam.

Kata kunci: tablet vaginal, HPMC, Crosscarmellose sodium, daya adhesive, laju pelepasan obat

Yudita, Anugrah Elfa. 2014. **Optimization Levels Combination of Polymer Hydroxy Propyl Methyl Cellulose and Superdisintegran Sodium Crosscarmellose against Adhesion Power and Rate of Drug Release in Metronidazole Vaginal Tablets**. Final Project. Faculty Medicine Of Pharmacy, University of Brawijaya Malang. Supervisor: (1) Oktavia Eka Puspita, (2) Adeltrudis Adelsa Danimayostu.

Abstract

Effective treatment of female genitalia should have a drug delivery system in according to the conditions of the vagina has a self-cleansing activity. The use of a combination of polymer mukoadhesive HPMC and superdisintegran Crosscarmellose Sodium expected to help drug delivery in according to the conditions of the vagina. The purpose of this study was to determine the levels optimum combinations of HPMC and Sodium Crosscarmellose against power adhesion and drug release in Metronidazole vaginal tablets. Method for making a tablet that used the clamp method directly. In studies using 3 formula with different levels of combination, formula 1 consist of 30: 1, formula 2 consist of 30: 3 and formula 3 consist of 50: 1. From the test results that have been conducted, showing for IPC test and physical characteristics of tablets such as flow rate, homogeneity, uniformity of weight, size uniformity, hardness, friability, disintegration time assay and meet the admission requirements of tablets. While the rate of drug release test, formula 1 provide drug release at 0.1257 mg/min after 4 hours when compared with formula 2 and formula 3 adhesive highest power contained in F3 with HPMC concentration by 50%. However formula 1 still have the adhesive power because it is accepted by the requirements (a minimum of 3 hours in the vaginal area). Based on these results the optimum levels of the combination formula contained in the formula 1 which has a fast release rate and power adhesive is capable of inhibiting the release within 4 hours.

Keywords: vaginal tablet, HPMC, sodium Crosscarmellose, adhesive power, the rate of drug release

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul.....	i
Halaman Pengesahan	ii
Kata Pengantar.....	iii
Abstrak	vi
Abstract	vii
Daftar Isi	viii
Daftar Tabel.....	xiii
Daftar Grafik	xv
Daftar Gambar	xvi
Daftar Lampiran.....	xvii
Daftar Singkatan.....	xviii
 BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Vagina	7
2.1.1 Struktur Vagina	7
2.1.2 Struktur dan Kandungan Mukus.....	8

2.2 Sediaan Rute Vagina	9
2.3 Pelepasan Obat	10
2.4 Metode Kempa Langsung	12
2.5 Formulasi	14
2.5.1 Mukoadhesive	14
2.5.1.1 Faktor yang Mempengaruhi Sistem Mukoadhesive	15
2.5.1.2 Faktor yang Mempengaruhi Sistem Mukoadhesive	18
2.5.1.3 Karakteristik Polimer Mukoadhesive.....	20
2.5.1.4 Keuntungan Polimer Mukoadhesive.....	22
2.5.1.5 Klasifikasi Polimer Mukoadhesive.....	22
2.5.1.6 Uji daya adhesi.....	24
2.6 Monografi Bahan Sediaan Tablet Vagina Metronidazol	25
2.6.1 Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC).....	25
2.6.2 Magnesium Stearat.....	27
2.6.3 Talcum.....	27
2.6.4 <i>Crosscarmellose Sodium</i>	28
2.6.5 <i>Microcrystalline Cellulose</i>	29

BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep Penelitian	30
3.2 Hipotesis	31

BAB 4 METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian.....	32
4.2 Variabel Penelitian.....	32

4.2.1	Variabel Tergantung	32
4.2.2	Variabel Bebas	32
4.3	Lokasi dan Waktu Penelitian	32
4.4	Bahan dan Alat/Instrumen Penelitian.....	32
4.4.1	Bahan Penelitian.....	32
4.4.2	Alat/Instrumen Penelitian.....	33
4.5	Definisi Istilah/Operasional.....	33
4.6	Prosedur Penelitian.....	34
4.6.1	Proses Pembuatan Tablet Vaginal Metronidazol	34
4.6.1.1	Desain Formula Tablet Vaginal Metronidazol	34
4.6.1.2	Pembuatan Tablet Vaginal Metronidazol	34
4.6.2	Evaluasi <i>In Process Control</i> Tablet Vaginal Metronidazol.....	35
4.6.2.1	Uji Sifat Alir Massa Serbuk.....	35
4.6.2.2	Uji Homogenitas Massa Serbuk.....	36
4.6.3	Evaluasi Sediaan Tablet Vaginal Metronidazol	37
4.6.3.1	Uji Organoleptik.....	37
4.6.3.2	Uji Keseragaman Bobot.....	38
4.6.3.3	Uji Keseragaman Ukuran.....	39
4.6.3.4	Uji Kekerasan Tablet.....	40
4.6.3.5	Uji Kerapuhan Tablet.....	41
4.6.3.6	Uji Laju Pelepasan Obat.....	42
4.6.3.7	Uji Pengembangan Tablet.....	42
4.6.3.8	Uji in-vitro Mukoadhesive.....	43
4.6.3.9	Uji Penetapan Kadar.....	44

4.6.3.10 Uji Waktu Hancur.....	45
4.6.4 Kerangka Alur Kerja.....	46
4.7 Analisis Data Statistik.....	47

BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Hasil penelitian dan Analisa data.....	49
5.1.1 Hasil Uji <i>In Process Control</i> Massa Serbuk.....	50
5.1.1.1 Hasil Uji Laju Alir	50
5.1.1.2 Hasil Uji Homogenitas Massa Serbuk.....	51
5.1.2 Hasil Uji Sediaan Tablet Vaginal Metronidazol	55
5.1.2.1 Hasil Uji Organoleptis Tablet Vaginal Metronidazol	55
5.1.2.2 Hasil Uji Keseragaman Bobot Tablet	55
5.1.2.3 Hasil Uji Keseragaman Ukuran Tablet	57
5.1.2.4 Hasil Uji Kekerasan Tablet	59
5.1.2.5 Hasil Uji Kerapuhan Tablet.....	60
5.1.2.6 Hasil Uji Pelepasan Obat.....	62
5.1.2.7 Hasil Uji Pengembangan	64
5.1.2.8 Hasil Uji In-vitro Mukoadhesive.....	67
5.1.2.9 Hasil Uji Penetapan Kadar.....	69
5.1.2.10 Hasil Uji Waktu Hancur.....	70

BAB 6 PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan	73
6.2 Implikasi dalam Bidang Farmasi	90

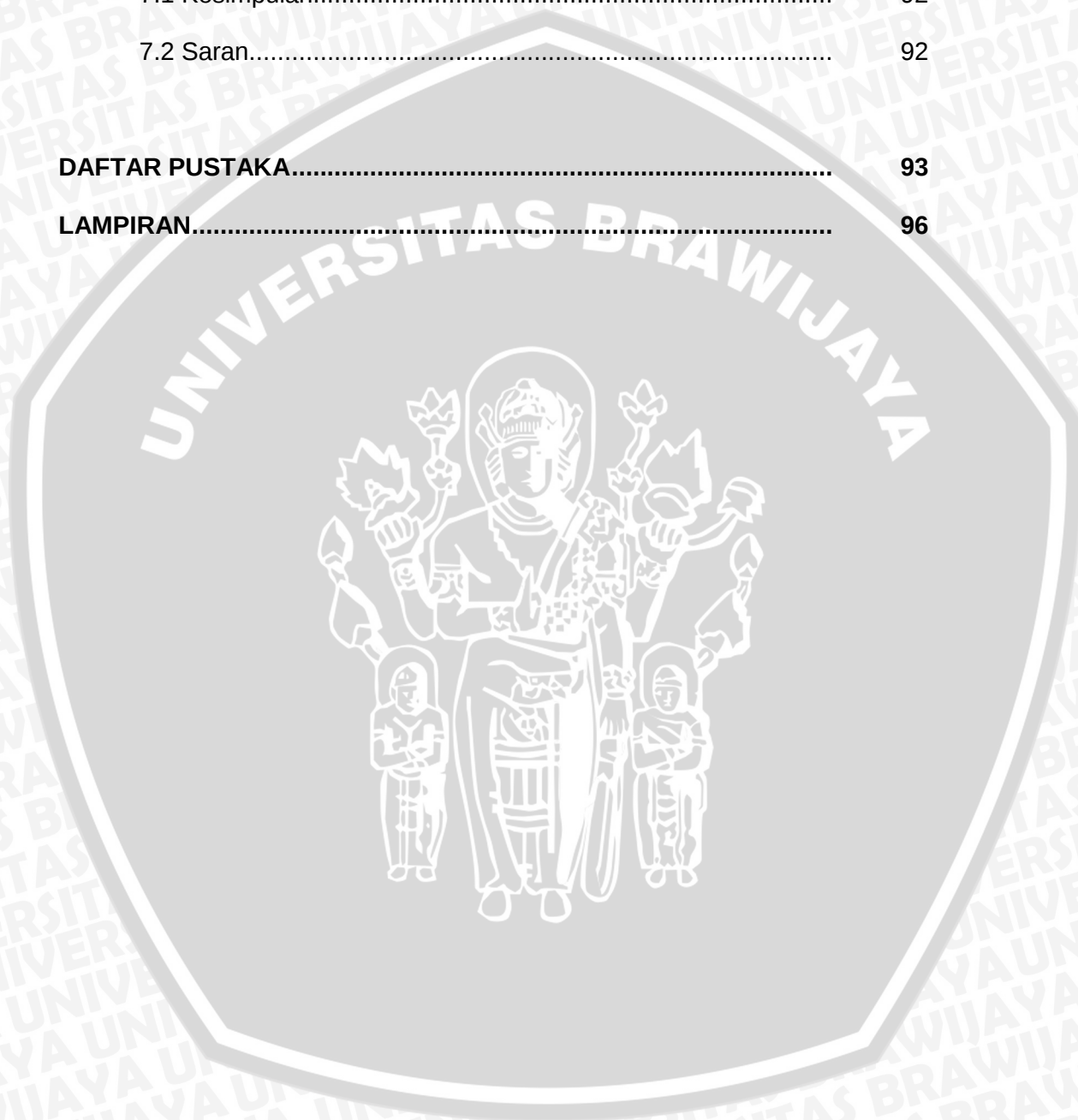
BAB 7 PENUTUP

7.1 Kesimpulan..... 92

7.2 Saran..... 92

DAFTAR PUSTAKA..... 93

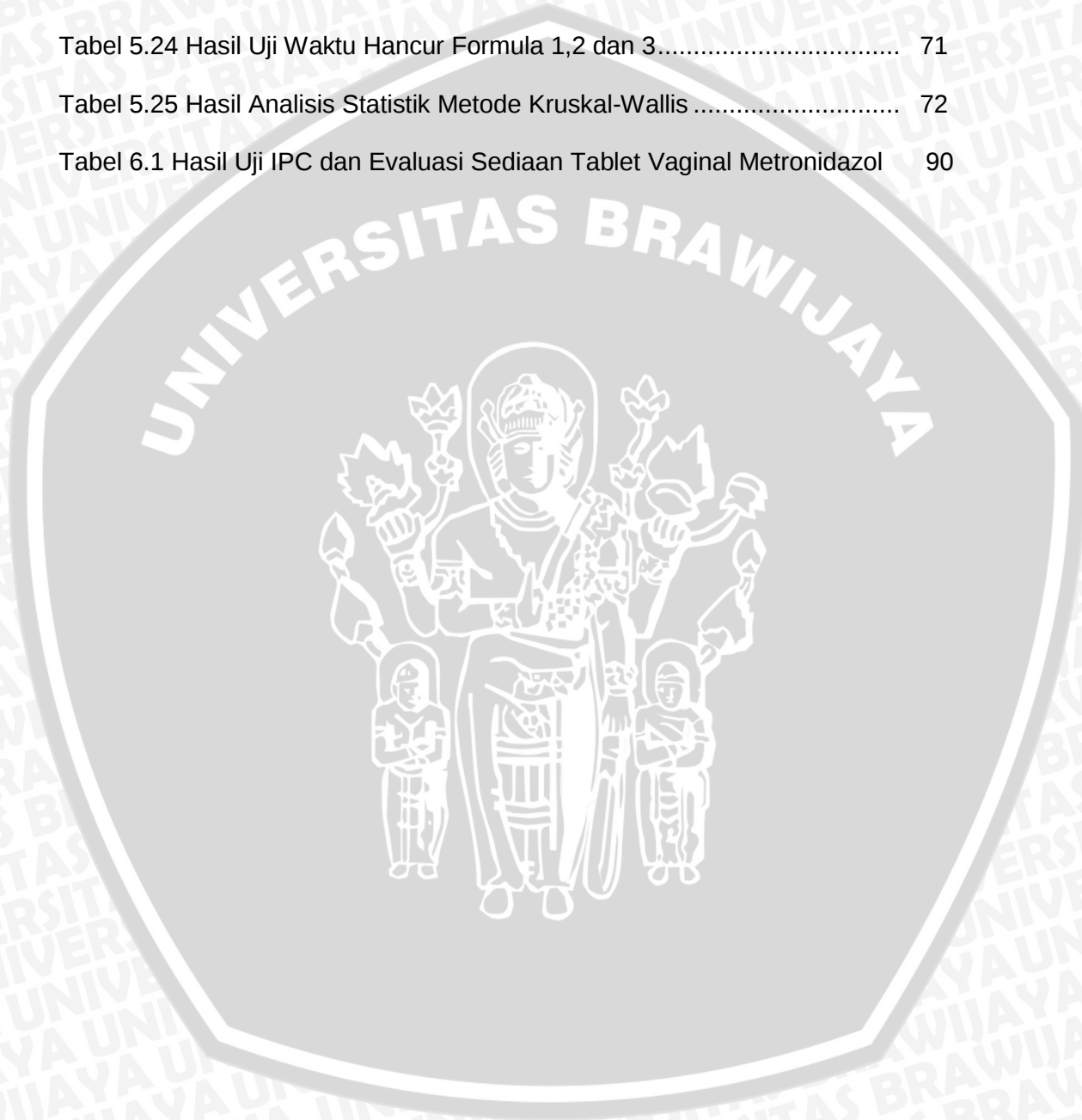
LAMPIRAN..... 96



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 4.1. Formula Tablet Vagina Metronidazol.....	34
Tabel 4.2 Syarat Keseragaman Bobot Tablet	39
Tabel 5.1 Hasil Laju Alir	50
Tabel 5.2 Hasil analisis Post Hoc Tukey HSD Laju Alir.....	51
Tabel 5.3 Tabel Kurva Baku Larutan.....	52
Tabel 5.4 Hasil Uji Homogenitas Massa Serbuk Formula 1,2 dan 3.....	52
Tabel 5.5 Tabel Hasil Analisis metode Kruskal-Wallis.....	54
Tabel 5.6 Tabel Hasil Analisis metode Kruskal-Wallis.....	54
Tabel 5.7 Hasil Uji Organoleptis Formula 1,2 dan 3.....	55
Tabel 5.8 Hasil Uji Keseragaman Bobot	56
Tabel 5.9 Hasil Analisis Post Hoc Tukey HSD Keseragaman Bobot	57
Tabel 5.10 Hasil Uji Keseragaman Ukuran	58
Tabel 5.11 Hasil Analisis Kruskal-Wallis Keseragaman Ukuran	59
Tabel 5.12 Hasil Uji Kekerasan.....	59
Tabel 5.13 Hasil Analisis Post Hoc Metode Tukey HSD.....	60
Tabel 5.14 Hasil Uji Kerapuhan	61
Tabel 5.15 Hasil Analisis Kruskal-Wallis	61
Tabel 5.16 Jumlah Obat yang Terlepas Tiap Waktu	62
Tabel 5.17 Hasil Perhitungan Laju Pelepasan Obat.....	62
Tabel 5.18 Hasil Uji Pengembangan Tablet.....	64
Tabel 5.19 Hasil Analisis Statistik Uji Pengembangan	66
Tabel 5.20 Hasil Uji In-vitro Mukoadhesive	68

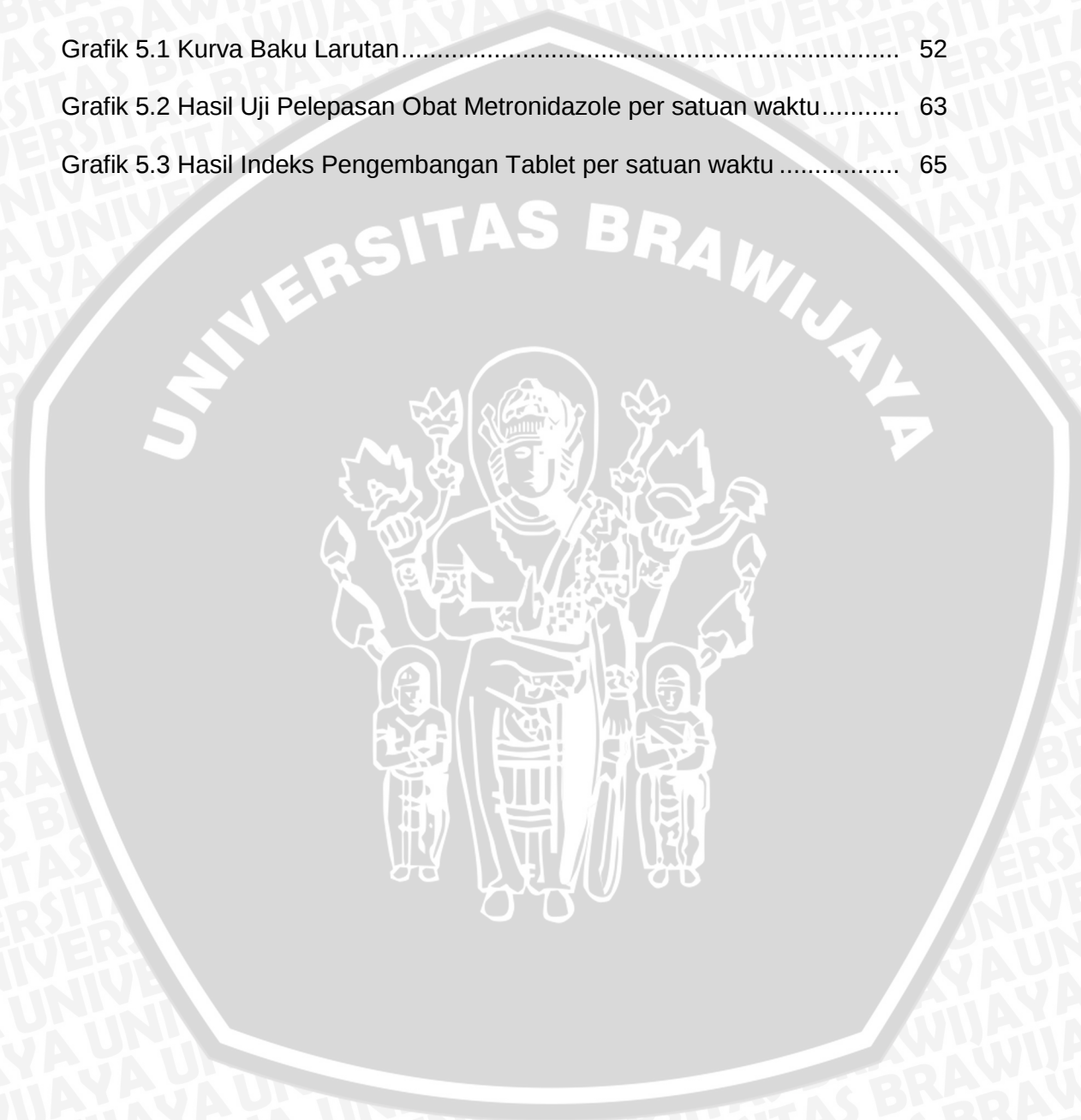
Tabel 5.21 Hasil Analisis Kruskal Wallis	69
Tabel 5.22 Hasil Uji Penetapan Kadar	69
Tabel 5.23 Tabel Hasil Analisis metode Kruskal-Wallis.....	70
Tabel 5.24 Hasil Uji Waktu Hancur Formula 1,2 dan 3.....	71
Tabel 5.25 Hasil Analisis Statistik Metode Kruskal-Wallis	72
Tabel 6.1 Hasil Uji IPC dan Evaluasi Sediaan Tablet Vaginal Metronidazol	90



DAFTAR GRAFIK

Halaman

Grafik 5.1 Kurva Baku Larutan.....	52
Grafik 5.2 Hasil Uji Pelepasan Obat Metronidazole per satuan waktu.....	63
Grafik 5.3 Hasil Indeks Pengembangan Tablet per satuan waktu	65



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Struktur Gula dalam Glikoprotein.....	9
Gambar 2.2 Tahapan Mekanisme Bioadhesif	15
Gambar 2.3 Mekanisme Mukoadhesif Menggunakan Teori Difusi	17
Gambar 2.4 Struktur kimia HPMC.....	25
Gambar 2.5 Struktur Kimia <i>Microcrystalline Cellulose</i>	29
Gambar 4.1 Diagram Alir Kerangka Kerja Tablet Vaginal Metronidazole	46



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Pernyataan Keaslian Tulisan.....	96
Lampiran 2 Hasil Uji Homogenitas	97
Lampiran 3 Hasil Uji Keseragaman Bobot	98
Lampiran 4 Hasil Uji Keseragaman Ukuran	100
Lampiran 5 Hasil Uji Kekerasan Tablet	102
Lampiran 6 Hasil Uji Pelepasan Obat	103
Lampiran 7 Hasil Uji Pengembangan Tablet	105
Lampiran 8 Hasil Uji Waktu Hancur	107
Lampiran 9 Hasil Analisa Statistik Laju Alir	108
Lampiran 10 Hasil Analisa Statistik Homogenitas Atas	109
Lampiran 11 Hasil Analisis Statistik Uji Keseragaman Bobot	110
Lampiran 12 Hasil Analisis Statistik Uji Keseragaman Ukuran	111
Lampiran 13 Hasil Statistik Uji Kekerasan.....	112
Lampiran 14 Hasil Statistik Uji Pengembangan Tablet Menit ke-60	113
Lampiran 15 Hasil Statistik Uji Pengembangan Tablet Menit ke-120	114
Lampiran 16 Hasil Uji Statistik Uji In-vitro Mukoadhesive	115
Lampiran 17 Hasil Statistik Uji Waktu Hancur	116
Lampiran 18 Gambar Hasil Uji Mukoadhesive	117
Lampiran 19 Gambar Uji Pelepasan Obat	119

DAFTAR SINGKATAN

HPMC = Hidroksi Propil Metil Selulosa

MCC = *Microcrystalline Cellulose*

Mg Stearat = Magnesium Stearat

g = gram

mg = miligram

USP = United State Pharmacopea

ANOVA = *analysis of variance*

HSD = *Honestly Significant Difference*

SPSS = *Statistical Product and Service Solution*

IPC = *In Process Control*

